

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-053575

(43)Date of publication of application : 19.02.2002

(51)Int.Cl.

C07D333/20
A61K 31/381
A61P 37/06
C07D333/22

(21)Application number : 2000-240721

(71)Applicant : SANKYO CO LTD

(22)Date of filing : 09.08.2000

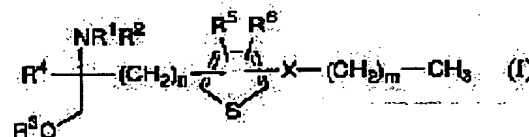
(72)Inventor : NISHI TAKEHIDE
TAKEMOTO TOSHIYASU
NARA FUTOSHI
SHIMOZATO RYUICHI

(54) AMINOALCOHOLS

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain aminoalcohols having excellent immunosuppressive action, pharmacologically permissible salts thereof, esters thereof or the other derivatives.

SOLUTION: The aminoalcohols having a general formula (I), wherein R¹ and R² are each hydrogen atom or a protective group of amino group; R³ is hydrogen atom or a protective group of hydroxy group; R⁴ is a lower alkyl group; X is ethylene group; R⁵ and R⁶ are each hydrogen atom or a group selected from a substituent group (a); (m) is an integer of 1 to 9; (n) is an integer of 1 to 6, pharmacologically permissible salts thereof, esters thereof or the other derivatives are provided.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the
examiner's decision of rejection or application
converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of
rejection][Date of requesting appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-53575

(P2002-53575A)

(43) 公開日 平成14年2月19日 (2002.2.19)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テマコード (参考)

C 0 7 D 333/20

C 0 7 D 333/20

4 C 0 2 3

A 6 1 K 31/381

A 6 1 K 31/381

4 C 0 8 6

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 37/06

C 0 7 D 333/22

C 0 7 D 333/22

審査請求 未請求 請求項の数24 O L (全 45 頁)

(21) 出願番号

特願2000-240721(P2000-240721)

(22) 出願日

平成12年8月9日 (2000.8.9)

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(72) 発明者 西 剛秀

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72) 発明者 竹元 利泰

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(74) 代理人 100081400

弁理士 大野 彰夫 (外1名)

最終頁に続く

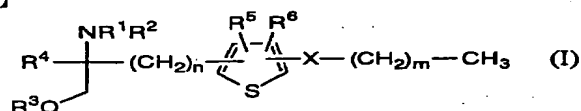
(54) 【発明の名称】 アミノアルコール類

(57) 【要約】

【課題】本発明は、優れた免疫抑制作用を有するアミノアルコール類、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体に関する。

【解決手段】一般式 (I)

【化1】

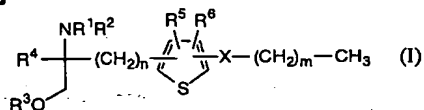


[式中、R¹及びR²は、水素原子、アミノ基の保護基；R³は、水素原子、ヒドロキシ基の保護基；R⁴は、低級アルキル基；Xは、エチレン基；R⁵及びR⁶は、水素原子、置換基群aから選択される基；mは1乃至9の整数；nは1乃至6の整数を示す。]を有するアミノアルコール類、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(1)

【化1】



【式中、

R¹及びR²は、同一又は異なって、水素原子又はアミノ基の保護基を示し、

R³は、水素原子又はヒドロキシ基の保護基を示し、

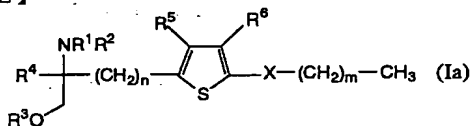
R⁴は、低級アルキル基を示し、

Xは、エチレン基、ビニレン基、エチニレン基、式-D-CH₂-を有する基(式中、Dは、カルボニル基、式-CH(OH)-を有する基、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を示す。)、アリール基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアリール基を示し、R⁵及びR⁶は、同一又は異なって、水素原子又は置換基群aから選択される基を示し、mは1乃至9の整数を示し、nは1乃至6の整数を示す。]を有する化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル、又は、その他の誘導体。

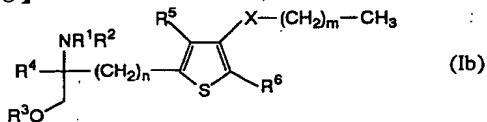
<置換基群a>ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、低級脂肪族アシル基、アミノ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、低級脂肪族アシルアミノ基、シアノ基及びニトロ基。

【請求項2】請求項1において、式(1a)又は(1b)

【化2】



【化3】



を有する化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

【請求項3】請求項2において、式(1a)を有する化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

【請求項4】請求項1乃至3から選択されるいずれか1項において、

R¹及びR²が、水素原子、低級アルコキシカルボニル

基、アラルキルオキシカルボニル基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアラルキルオキシカルボニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項5】請求項1乃至3から選択されるいずれか1項において、

R¹及びR²が、水素原子である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項6】請求項1乃至5から選択されるいずれか1項において、

R³が、水素原子、低級アルキル基、低級脂肪族アシル基、芳香族アシル基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された芳香族アシル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項7】請求項1乃至5から選択されるいずれか1項において、

R³が、水素原子である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項8】請求項1乃至7から選択されるいずれか1項において、

R⁴が、C₁-C₄アルキル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項9】請求項1乃至7から選択されるいずれか1項において、

R⁴が、C₁-C₂アルキル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項10】請求項1乃至7から選択されるいずれか1項において、

R⁴が、メチル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項11】請求項1乃至10から選択されるいずれか1項において、

nが、2又は3である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項12】請求項1乃至10から選択されるいずれか1項において、

nが、2である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項13】請求項1乃至12から選択されるいずれか1項において、

Xが、エチレン基、エチニレン基、アリール基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアリール基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項14】請求項1乃至12から選択されるいずれか1項において、

Xが、エチレン基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項15】請求項1乃至12から選択されるいずれか1項において、

Xが、エチニレン基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項16】請求項1乃至12から選択されるいずれか1項において、

Xが、アリール基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアリール基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項17】請求項1乃至12から選択されるいずれか1項において、

Xが、アリール基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項18】請求項1乃至12から選択されるいずれか1項において、

Xが、フェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項19】請求項1乃至18から選択されるいずれか1項において、

mが、3乃至7の整数である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項20】請求項1乃至18から選択されるいずれか1項において、

mが、4又は5の整数である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項21】請求項1乃至20から選択されるいずれか1項において、

R⁵及びR⁶が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基又は低級アルキルチオ基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項22】請求項1乃至20から選択されるいずれか1項において、

R⁵及びR⁶が、水素原子である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項23】請求項1において、下記より選択されるいずれか1つの化合物又はその薬理上許容される塩。

2-アミノ-2-メチル-4-[5-(ヘキサ-1-イニル)チオフエン-2-イル]ブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチル-4-[5-(ヘプタ-1-イニル)チオフエン-2-イル]ブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチル-4-[5-(オクト-1-イニル)チオフエン-2-イル]ブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチル-4-[5-(ノナ-1-イニル)チオフエン-2-イル]ブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチル-4-(5-ヘキシルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチル-4-(5-ヘプチルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチル-4-(5-オクチルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチル-4-(5-ノニルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチル-4-(5-ヘキサノイルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチル-4-(5-ヘプタノイルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチル-4-(5-オクタノイルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、及び2-アミノ-2-エチル-4-(5-ノナノイルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、

ノ-2-メチル-4-(5-ノナノイルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-エチル-4-[5-(ヘキサ-1-イニル)チオフエン-2-イル]ブタン-1-オール、2-アミノ-2-エチル-4-[5-(ヘプタ-1-イニル)チオフエン-2-イル]ブタン-1-オール、2-アミノ-2-エチル-4-[5-(オクト-1-イニル)チオフエン-2-イル]ブタン-1-オール、2-アミノ-2-エチル-4-[5-(ノナ-1-イニル)チオフエン-2-イル]ブタン-1-オール、2-アミノ-2-エチル-4-(5-ヘキシルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-エチル-4-(5-ヘプチルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-エチル-4-(5-オクチルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-エチル-4-(5-ノニルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-エチル-4-(5-ヘキサノイルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-エチル-4-(5-ヘプタノイルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-エチル-4-(5-オクタノイルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、及び2-アミノ-2-エチル-4-(5-ノナノイルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール。

【請求項24】請求項1乃至23より選択されるいずれか1項に記載された化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、優れた免疫抑制作用を有するアミノアルコール類に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、リウマチやその他の自己免疫疾患等の免疫関連病の治療においては、異常な免疫反応によって生じる炎症反応に対してステロイドなどの抗炎症薬が使用されてきた。しかしながらこれらは対症療法であり根本的治療法ではない。

【0003】また、糖尿病、腎炎の発症においても免疫系の異常が関与することは報告されているが[Kidney International, 51, 94(1997); Journal of Immunology, 157, 4691(1996)]、その異常を改善するような薬剤の開発には至っていない。

【0004】一方、免疫応答を抑制する方法の開発は、臓器及び細胞移植における拒絶反応を防いだり、種々の自己免疫疾患を治療及び予防する上でも極めて重要である。

【0005】しかしながら、シクロスポリンA(CsA)やタクロリムス(TRL)等の従来知られている免疫抑制剤は、腎臓及び肝臓に対して毒性を示すことが知られており、そのような副作用を軽減するために、ステロイド類を併用するなどの治療が広く用いられてきたが、必ずしも副作用を示すことなく十分な免疫抑制効果を発揮するには至っていないのが現状である。

【0006】このような背景から、毒性が低く、優れた

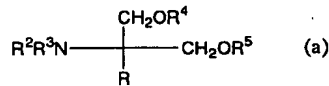
免疫抑制作用を有する化合物を見出すことが試みられている。本願発明の先行技術としては、以下のものがある。

(1) WO94/08943 (EP627406)

本公報には、以下一般式 (a)

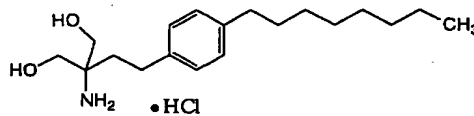
【0007】

【化4】

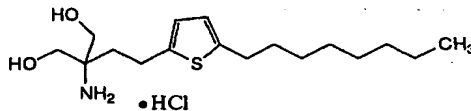


【0008】 [上記化合物 (a) において、Rは置換基を有してもよい直鎖または分岐鎖状の炭素鎖 (当該鎖中に、二重結合、三重結合、酸素、硫黄、-N (R⁶) - (式中、R⁶は水素)、置換基を有してもよいアリーレン、置換基を有してもよいヘテロアリーレンを有してもよく、当該鎖端に、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいシクロアルキル、置換基を有しても

実施例29
(FTY720)



実施例293

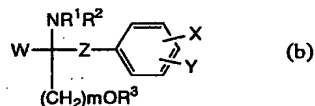


【0012】 (2) WO96/06068

本公報には、以下一般式 (b)

【0013】

【化6】



【0014】 [上記化合物 (b) において、R¹、R²及びR³は、水素原子等であり、Wは、水素原子、アルキル基等であり、Zは、単結合又はアルキレン基であり、Xは、水素原子又はアルコキシ基であり、Yは、水素原子、アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、ア

よいヘテロアリールを有してよい。} であり、R²、R³、R⁴、R⁵は、同一または異なって、水素、アルキルである。] を有する化合物が、免疫抑制剤として開示されている。

【0009】 かかる先行技術の上記化合物 (a) は、必須の置換基として、2つのオキシメチル基 (-CH₂OR⁴及び-CH₂OR⁵) を有するが、本発明の化合物は対応する基として、-CH₂OR³基と低級アルキル基を有している点で上記化合物 (a) と相違する。

10 【0010】 本公報には、本発明の化合物 (I) の構造と類似するような構造を有する化合物は、具体的に全く開示されておらず、本発明の化合物 (I) の構造と最も近似の化合物を選択したとしても、せいぜい、以下のような化合物しか開示されていない。

【0011】

【化5】

ミノ、アシルアミノ基等を示す。」を有する化合物が、免疫抑制剤として開示されている。

30 【0015】 上記化合物 (b) は、基本骨格中フェニル基を必須としているが、本発明の化合物 (I) は、対応する基がヘテロ環であるチオフェン基である点で、上記化合物 (b) と相違する。

【0016】 更に本公報には、本発明の化合物 (I) の構造と類似するような構造を有する化合物は、具体的に全く開示されておらず、本発明の化合物 (I) の構造と最も近似の化合物を選択したとしても、せいぜい、以下のような化合物しか開示されていない。

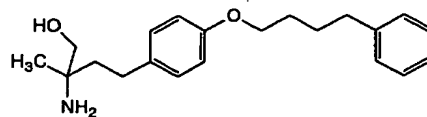
【0017】

【化7】

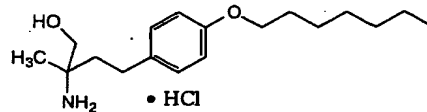
7

8

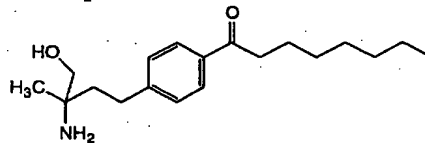
実施例 26



実施例 57



実施例 87

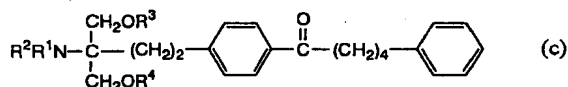


【0018】(3) WO98/45249

本公報には、以下一般式(c)

【0019】

【化8】



【0020】[上記化合物(c)において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同一又は異なって、水素又はアシル基である。]を有する化合物が、免疫抑制剤として開示されている。上記化合物(c)は、必須の置換基として、2つのオキシメチル基($-\text{CH}_2\text{OR}^3$ 及び $-\text{CH}_2\text{OR}^4$)を有するが、本発明の化合物は対応する基として、 $-\text{CH}_2\text{OR}^3$ 基と低級アルキル基を有している点で上記化合物(c)と相違する。また、上記化合物(c)は、基本骨

格中 $-(\text{CH}_2)_2$ -基と $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4$ -基の間にフェニル基を必須の基としているが、本発明の化合物(I)は、対応する基がヘテロ環であるチオフェン基である点でも、上記化合物(c)と相違する。

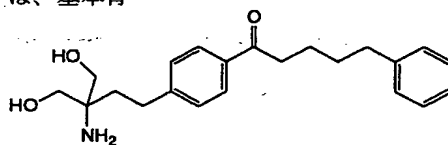
【0021】また、上記化合物(c)は、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4$ -基の必須の置換基としてフェニル基を鎖端に有するが、本発明の化合物(I)は、対応する基としてシクロアルキル基、複素環基を有し得る点でも相違する。

【0022】更に本公報には、本発明の化合物(I)の構造と類似するような構造を有する化合物は、具体的に全く開示されておらず、本発明の化合物(I)の構造と最も近似の化合物を選択したとしても、せいぜい、以下のような化合物しか開示されていない。

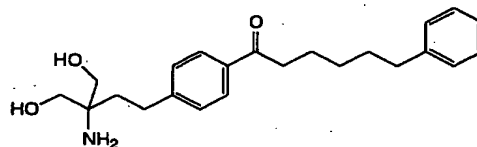
【0023】

【化9】

実施例 1



実施例 3



【0024】

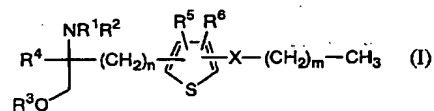
【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、免疫抑制作用を有する誘導体について鋭意研究を行った結果、アミノアルコール類が、毒性が低く優れた免疫抑制作用を有することを見出し、本発明を完成した。

【0025】

【課題を解決するための手段】(1) 本発明のアミノアルコール類は、下記一般式(I)を有する。

【0026】

【化10】



【0027】[式中、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、水素原子又はアミノ基の保護基を示し、 R^3 は、水素原子又はヒドロキシ基の保護基を示し、 R^4 は、低級アルキル基を示し、 R^5 及び R^6 は、同一又は異なって、水素原子又は置換基群aから選択される基を示し、Xは、エチレン基、ビニレン基、エチニレン基、式-D- CH_2 -を有する基(式中、Dは、カルボニル基、式-

CH(OH)-を有する基、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を示す。)、アリール基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアリール基を示し、nは1乃至9の整数を示し、nは1乃至6の整数を示す。]を有する化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル、又は、その他の誘導体。

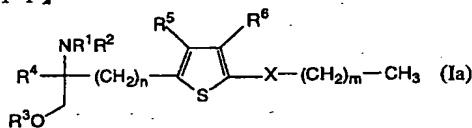
<置換基群a>ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコシカルボニル基、ヒドロキシ基、低級脂肪族アシル基、アミノ基、モノ-

低級アルキルアミノ基、ジ-低級アルキルアミノ基、低級脂肪族アシルアミノ基、シアノ基及びニトロ基。

【0028】好適には、(2) 式(Ia)又は(Ib)

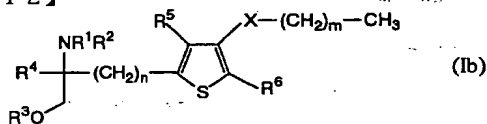
【0029】

【化11】



【0030】

【化12】



【0031】を有する化合物、(3) 式(Ia)を有する化合物、(4) R¹及びR²が、水素原子、低級アルコシカルボニル基、アラキルオキシカルボニル基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアラキルオキシカルボニル基である化合物、(5)

R¹及びR²が、水素原子である化合物、(6) R³が、水素原子、低級アルキル基、低級脂肪族アシル基、芳香族アシル基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された芳香族アシル基である化合物、(7)

R³が、水素原子である化合物、(8) R⁴が、C₁-C₄アルキル基である化合物、(9) R⁴が、C₁-C₂アルキル基である化合物、(10) R⁴が、メチル基である化合物、(11) nが、2又は3である化合物、(12) nが、2である化合物、(13) Xが、エチレン基、エチニレン基、アリール基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアリール基である化合物、(14) Xが、エチレン基である化合物、(15) Xが、エチニレン基である化合物、

(16) Xが、アリール基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアリール基である化合物、(17) Xが、アリール基である化合物、(18) Xが、フェニル基である化合物、(19) mが、3乃至7の整数である化合物、(20) mが、4

乃至5の整数である化合物、(21) R⁵及びR⁶が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基又は低級アルキルチオ基である化合物、(22) R⁵及びR⁶が、水素原子である化合物、(23) 下記より選択されるいずれか1つの化合物。

2-アミノ-2-メチル-4-[5-(ヘキサ-1-イニル)チオフェン-2-イル]ブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチル-4-[5-(ヘプタ-1-イニル)チオフェン-2-イル]ブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチル-4-[5-(オクト-1-イニル)チオフェン-2-イル]ブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチル-4-[5-(ノナ-1-イニル)チオフェン-2-イル]ブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチル-4-(5-ヘキシルチオフェン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチル-4-(5-ヘプチルチオフェン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチル-4-(5-オクタイルチオフェン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチル-4-(5-ノニルチオフェン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチル-4-(5-ヘキサノイルチオフェン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチル-4-(5-ヘプタノイルチオフェン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチル-4-(5-オクタノイルチオフェン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-メチル-4-(5-ノナノイルチオフェン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-エチル-4-[5-(ヘキサ-1-イニル)チオフェン-2-イル]ブタン-1-オール、2-アミノ-2-エチル-4-[5-(ヘプタ-1-イニル)チオフェン-2-イル]ブタン-1-オール、2-アミノ-2-エチル-4-[5-(オクト-1-イニル)チオフェン-2-イル]ブタン-1-オール、2-アミノ-2-エチル-4-[5-(ノナ-1-イニル)チオフェン-2-イル]ブタン-1-オール、2-アミノ-2-エチル-4-(5-ヘキシルチオフェン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-エチル-4-(5-ヘプチルチオフェン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-エチル-4-(5-オクタイルチオフェン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-エチル-4-(5-ノニルチオフェン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-エチル-4-(5-ヘキサノイルチオフェン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-エチル-4-(5-ヘプタノイルチオフェン-2-イル)ブタン-1-オール、2-アミノ-2-エチル-4-(5-オクタノイルチオフェン-2-イル)ブタン-1-オール、及び2-アミノ-2-エチル-4-(5-ノナノイルチオフェン-2-イル)ブタン-1-オールを挙げることができる。

【0032】上記式中、Xの定義における「アリール基」及び「置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアリール基」のアリール部分は、例えば、フェニル、インデニル、ナフチルのような炭素数6乃至10個の芳香族炭化水素基を挙げることができ、好適にはフェニル又はナフチル基であり、最も好適にはフェニル基である。

【0033】上記式中、置換基群aの定義における「ハ

ロゲン原子」は、弗素、塩素、臭素、沃素原子であり、好適には、弗素原子又は塩素原子であり、最も好適には弗素原子である。

【0034】上記式中、 R^4 及び置換基群aの定義における「低級アルキル基」は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、好適には C_1-C_4 アルキル基であり、更に好適には C_1-C_2 アルキル基であり、最も好適にはメチル基である。

【0035】上記式中、置換基群aの定義における「ハロゲン低級アルキル基」は、前記「低級アルキル基」にハロゲン原子が置換した基を示し、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-ブロモエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2-ヨードエチル、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル、6-ヨードヘキシル、2, 2-ジブロモエチル基のようなハロゲ C_1-C_6 ノアルキル基であり、であり、好適にはハロゲ C_1-C_4 ノアルキル基であり、更に好適にはハロゲ C_1-C_2 アルキル基であり、最も好適にはトリフルオロメチル基である。

【0036】上記式中、置換基群aの定義における「低級アルコキシ基」は、前記「低級アルキル基」が酸素原子に結合した基を示し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、2-エチルプロポキシ、ネオペントキシ、ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ、2, 3-ジメチルブトキシ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり、好適には C_1-C_4 アルコキシ基であり、更に好適には C_1-C_2 アルコキシ基であり、最も好適にはメトキシ基である。

【0037】上記式中、置換基群aの定義における「低級アルキルチオ基」は、前記「低級アルキル基」が硫黄原子に結合した基を示し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、s-ブチルチオ、t-ブチルチオ、ペ

ンチルチオ、イソペンチルチオ、2-メチルブチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、4-メチルペンチルチオ、3-メチルペンチルチオ、2-メチルペンチルチオ、3, 3-ジメチルブチルチオ、2, 2-ジメチルブチルチオ、1, 1-ジメチルブチルチオ、1, 2-ジメチルブチルチオ、1, 3-ジメチルブチルチオ、2, 3-ジメチルブチルチオ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基であり、好適には C_1-C_4 アルキルチオ基であり、更に好適には C_1-C_2 アルキルチオ基であり、最も好適にはメチルチオ基である。

【0038】上記式中、置換基群aの定義における「低級アルコキシカルボニル基」は、前記「低級アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基を示し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、イソペントキシカルボニル、2-メチルブトキシカルボニル、ネオペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、4-メチルペントキシカルボニル、3-メチルペントキシカルボニル、2-メチルペントキシカルボニル、3, 3-ジメチルブトキシカルボニル、2, 2-ジメチルブトキシカルボニル、1, 1-ジメチルブトキシカルボニル、1, 2-ジメチルブトキシカルボニル、1, 3-ジメチルブトキシカルボニル、2, 3-ジメチルブトキシカルボニル基のような炭素数1乃至7個の直鎖又は分枝鎖アルコキシカルボニル基であり、好適には C_1-C_4 アルコキシカルボニル基であり、更に好適には C_1-C_2 アルコキシカルボニル基であり、最も好適にはメトキシカルボニル基である。

【0039】上記式中、置換基群aの定義における「低級脂肪族アシル基」は、水素原子又は飽和若しくは不飽和の鎖状炭化水素基がカルボニル基に結合した基を示し、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル基のような炭素数1乃至7個の直鎖又は分枝鎖低級脂肪族アシル基であり、好適には C_1-C_4 低級脂肪族アシル基であり、更に好適にはアセチル又はプロピオニル基であり、最も好適にはアセチル基である。

【0040】上記式中、置換基群aの定義における「モノ低級アルキルアミノ基」は、前記「低級アルキル基」が1個アミノ基に結合した前述したものと同意義を示し、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、1-エチルプロピルアミノ、ヘキシルアミノ、イソヘキシルアミノ、4-メチル

ペンチルアミノ、3-メチルペンチルアミノ、2-メチルペンチルアミノ、1-メチルペンチルアミノ、3, 3-ジメチルブチルアミノ、2, 2-ジメチルブチルアミノ、1, 1-ジメチルブチルアミノ、1, 2-ジメチルブチルアミノ、1, 3-ジメチルブチルアミノ、2, 3-ジメチルブチルアミノ、2-エチルブチルアミノ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖モノ-低級アルキルアミノ基であり、好適にはモノ-C₁-C₄アルキルアミノ基であり、更に好適にはモノ-C₁-C₂アルキルアミノ基であり、最も好適にはメチルアミノ基である。

【0041】上記式中、置換基群aの定義における「ジ-低級アルキルアミノ基」は、前記「低級アルキル基」が2個アミノ基に結合した基を示し、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ基であり、好適にはジ-C₁-C₄アルキルアミノ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖ジ-低級アルキルアミノ基であり、更に好適にはジ-C₁-C₂アルキルアミノ基であり、最も好適にはジメチルアミノ基である。

【0042】上記式中、置換基群aの定義における「低級脂肪族アシルアミノ基」は、上記「低級脂肪族アシル基」がアミノ基に結合した基を示し、例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、バレリルアミノ、イソバレリルアミノ、ピバロイルアミノ、ヘキサノイルアミノ、アクリロイルアミノ、メタクリロイルアミノ、クロトノイルアミノ基のような炭素数1乃至7個の直鎖又は分枝鎖低級脂肪族アシルアミノ基であり、好適には、アセチルアミノ又はプロピオニルアミノ基であり、最も好適にはアセチルアミノ基である。

【0043】上記式中、R¹及びR²の定義における「アミノ基の保護基」とは、有機合成化学の分野で一般的に使用されるアミノ基の保護基を意味し、例えば、前記「低級アルキル基」；前記「低級脂肪族アシル基」、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン低級脂肪族アシル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシで置換された低級脂肪族アシル基などの「脂肪族アシル類」；ベンゾイル、1-インダンカルボニル、2-インダンカルボニル、1-若しくは2-ナフトイルのようなアリールカルボニル基、4-クロロベンゾイル、4-フルオロベンゾイルのようなハロゲンアリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキルで置換されたアリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシで置換されたアリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロで置換されたアリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイ

ルのような低級アルコキシカルボニルで置換されたアリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリールで置換されたアリールカルボニル基などの「芳香族アシル類」；前記「低級アルコキシカルボニル基」、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲンまたはトリ低級アルキルシリルで置換された低級アルコキシカルボニル基などの「アルコキシカルボニル類」；ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル類」；ベンジルオキシカルボニルのようなアラルキルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアラルキルオキシカルボニル基などの「アラルキルオキシカルボニル類」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-t-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのようなアリールまたはアリールと低級アルキルとでトリ置換されたシリル基などの「シリル類」；ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、9-アンズリルメチルのような1~3個のアリール基で置換された低級アルキル基、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-プロモベンジル、4-シアノベンジル、4-シアノベンジルジフェニルメチル、ビス(2-ニトロフェニル)メチル、ピペロニルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロまたはシアノでアリール環が置換された1~3個のアリール基で置換された低級アルキル基などの「アラルキル類」；ならびにN, N-ジメチルアミノメチレン、ベンジリデン、4-メトキシベンジリデン、4-ニトロベンジリデン、サリシリデン、5-クロロサリシリデン、ジフェニルメチレン、(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンのような「シッフ塩基を形成する置換されたメチレン基」が包含され、好適には、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアラルキルオキシカルボニル基である。

【0044】R³の定義における「水酸基の保護基」とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような

化学的方法により開裂し得る「反応における保護基」、及び、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」を示す。

【0045】そのような「反応における保護基」としては、例えば、前記「低級アルキル基」；前記「脂肪族アシル類」；前記「芳香族アシル類」；テトラヒドロピラン-2-イル、3-プロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル類」；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル類」；前記「シリル類」；メトキシメチル、1,1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロボキシメチル、イソプロボキシメチル、ブトキシメチル、*t*-ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン低級アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」；1-エトキシエチル、1-(イソプロボキシ)エチルのような低級アルコキシ化エチル基、2,2,2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル類」；前記「アラルキル類」；前記「アルコキシカルボニル類」；前記「アルケニルオキシカルボニル類」；前記「アラルキルオキシカルボニル基」を挙げることができる。

【0046】一方、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、例えば、エチルカルボニルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、ジメチルアミノアセチルキシメチル、1-アセトキシエチルのようなアシルオキシアルキル類；1-(メトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル、エトキシカルボニルオキシメチル、1-(イソプロボキシカルボニルオキシ)エチル、1-(*t*-ブトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)プロピル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチルのような1-(アルコキシカルボニルオキシ)アルキル類；フタリジル基；4-メチルーオキシジオキソレニルメチル、4-フェニルーオキシジオキソレニルメチル、オキシジオキソレニルメチルのようなオキシジオキソレニルメチル基等の「カルボニルオキシアルキル類」；前記「脂肪族アシル類」；前記「芳香族アシル類」；「コハク酸のハーフエステル塩残基」；「磷酸エステル塩残基」；「アミノ酸等のエステル形成残基」；カルバモイル基；ベンジリデンのようなアラルキリデン基；メトキシエチリデン、エトキシエチリデンのようなアルコキシエチリデン基；オキシメチレン；チオキシメチレンのような「2つ

の水酸基の保護基」；及び、ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルのような「カルボニルオキシアルキルオキシカルボニル基」を挙げることができ、そのような誘導体か否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できることにより決定できる。

【0047】このようなヒドロキシ基の保護基として、好適には、低級アルキル基、低級脂肪族アシル基、芳香族アシル基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された芳香族アシル基である。

【0048】「その薬理上許容される塩」とは、本発明の一般式(1)を有する化合物は、アミノ基のような塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより、又、カルボキシ基のような酸性基を有する場合には塩基と反応させることにより、塩にすることができるので、その塩を示す。

【0049】塩基性基に基づく塩としては、好適には、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

【0050】一方、酸性基に基づく塩としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、*t*-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシナルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、*N*-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、*N,N'*-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、*N*-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

【0051】本発明の一般式(1)を有する化合物は、大気中に放置したり、又は、再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合が

あり、そのような水和物も本発明の塩に包含される。

【0052】本発明の一般式(1)を有する化合物は、その分子内に不斉炭素原子が存在する場合があるので、種々の異性体を有することがある。本発明の化合物においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式(1)で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

【0053】上記における「エステル」とは、本発明の一般式(1)を有する化合物は、エステルにすることができるので、そのエステルをいい、そのようなエステルとしては、「ヒドロキシ基のエステル」を挙げることができ、各々のエステル残基が「一般的保護基」又は「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」であるエステルをいい、前述したものと同意義を示す。

【0054】「その他の誘導体」とは、本発明の一般式(1)を有する化合物が、アミノ基を有する場合、上記「薬理上許容される塩」及び上記「そのエステル」以外

の誘導体にすることができるので、その誘導体を示す。そのような誘導体としては、例えばアシル基のようなアミド誘導体を挙げることができる。

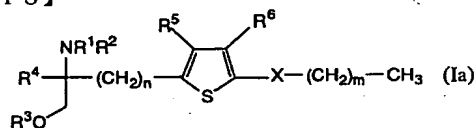
【0055】本発明の一般式(1)を有する化合物の具体例としては、例えば、下記表1に記載の化合物を挙げることができるが、本発明は、これらの化合物に限定されるものではない。

【0056】表中の略号は以下の通りである。

E t : エチル基
Me : メチル基
Pr : プロピル基。[表1]

【0057】

【化13】



【0058】

| Compd. | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | n | -X- | m | R ⁵ | R ⁶ |
|--------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|------------------------------------|---|----------------|----------------|
| 1-1 | H | H | H | Me | 1 | -(CH ₂) ₂ - | 1 | H | H |
| 1-2 | H | H | H | Me | 1 | -(CH ₂) ₂ - | 2 | H | H |
| 1-3 | H | H | H | Me | 1 | -(CH ₂) ₂ - | 3 | H | H |
| 1-4 | H | H | H | Me | 1 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 1-5 | H | H | H | Me | 1 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 1-6 | H | H | H | Me | 1 | -CH=CH- | 1 | H | H |
| 1-7 | H | H | H | Me | 1 | -CH=CH- | 2 | H | H |
| 1-8 | H | H | H | Me | 1 | -CH=CH- | 3 | H | H |
| 1-9 | H | H | H | Me | 1 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 1-10 | H | H | H | Me | 1 | -CH=CH- | 5 | H | H |
| 1-11 | H | H | H | Me | 1 | -C≡C- | 1 | H | H |
| 1-12 | H | H | H | Me | 1 | -C≡C- | 2 | H | H |
| 1-13 | H | H | H | Me | 1 | -C≡C- | 3 | H | H |
| 1-14 | H | H | H | Me | 1 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 1-15 | H | H | H | Me | 1 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 1-16 | H | H | H | Me | 1 | -CO-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 1-17 | H | H | H | Me | 1 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-18 | H | H | H | Me | 1 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-19 | H | H | H | Me | 1 | -CO-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 1-20 | H | H | H | Me | 1 | -CH(OH)-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 1-21 | H | H | H | Me | 1 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-22 | H | H | H | Me | 1 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-23 | H | H | H | Me | 1 | -CH(OH)-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 1-24 | H | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 1 | H | H |
| 1-25 | H | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 2 | H | H |
| 1-26 | H | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 3 | H | H |
| 1-27 | H | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |

19

20

| | | | | | | | | | |
|------|--------------------|---|----|----|---|------------------------------------|---|----|----|
| 1-28 | H | H | Me | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 1-29 | Me | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 1-30 | CO ₂ Me | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 1-31 | H | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | Me | H |
| 1-32 | H | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | Me |
| 1-33 | H | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 1-34 | H | H | Me | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 1-35 | Me | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 1-36 | CO ₂ Me | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 1-37 | H | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | Me | H |
| 1-38 | H | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | Me |
| 1-39 | H | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 6 | H | H |
| 1-40 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 1 | H | H |
| 1-41 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 2 | H | H |
| 1-42 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 3 | H | H |
| 1-43 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 1-44 | H | H | Me | Me | 2 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 1-45 | Me | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 1-46 | CO ₂ Me | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 1-47 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 4 | Me | H |
| 1-48 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 4 | H | Me |
| 1-49 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 5 | H | H |
| 1-50 | H | H | Me | Me | 2 | -CH=CH- | 5 | H | H |
| 1-51 | Me | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 5 | H | H |
| 1-52 | CO ₂ Me | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 5 | H | H |
| 1-53 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 5 | Me | H |
| 1-54 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 5 | H | Me |
| 1-55 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 6 | H | H |
| 1-56 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 1 | H | H |
| 1-57 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 2 | H | H |
| 1-58 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 3 | H | H |
| 1-59 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 1-60 | H | H | Me | Me | 2 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 1-61 | Me | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 1-62 | CO ₂ Me | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 1-63 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 4 | Me | H |
| 1-64 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 4 | H | Me |
| 1-65 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 1-66 | H | H | Me | Me | 2 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 1-67 | Me | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 1-68 | CO ₂ Me | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 1-69 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 5 | Me | H |
| 1-70 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 5 | H | Me |
| 1-71 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 6 | H | H |
| 1-72 | H | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 1 | H | H |
| 1-73 | H | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 2 | H | H |
| 1-74 | H | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 1-75 | H | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-76 | H | H | Me | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-77 | Me | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |

21

22

| | | | | | | | | | |
|-------|--------------------|---|----|----|---|------------------------------------|---|----|----|
| 1-78 | CO ₂ Me | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-79 | H | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | Me | H |
| 1-80 | H | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | Me |
| 1-81 | H | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-82 | H | H | Me | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-83 | Me | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-84 | CO ₂ Me | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-85 | H | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | Me | H |
| 1-86 | H | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | Me |
| 10 | | | | | | | | | |
| 1-87 | H | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 1-88 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 1 | H | H |
| 1-89 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 2 | H | H |
| 1-90 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 1-91 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-92 | H | H | Me | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-93 | Me | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-94 | CO ₂ Me | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-95 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | Me | H |
| 1-96 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | Me |
| 1-97 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-98 | H | H | Me | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-99 | Me | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-100 | CO ₂ Me | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-101 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | Me | H |
| 1-102 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | Me |
| 1-103 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 1-104 | H | H | H | Me | 3 | -(CH ₂) ₂ - | 1 | H | H |
| 1-105 | H | H | H | Me | 3 | -(CH ₂) ₂ - | 2 | H | H |
| 1-106 | H | H | H | Me | 3 | -(CH ₂) ₂ - | 3 | H | H |
| 1-107 | H | H | H | Me | 3 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 1-108 | H | H | H | Me | 3 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 1-109 | H | H | H | Me | 3 | -CH=CH- | 1 | H | H |
| 1-110 | H | H | H | Me | 3 | -CH=CH- | 2 | H | H |
| 1-111 | H | H | H | Me | 3 | -CH=CH- | 3 | H | H |
| 1-112 | H | H | H | Me | 3 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 1-113 | H | H | H | Me | 3 | -CH=CH- | 5 | H | H |
| 1-114 | H | H | H | Me | 3 | -C≡C- | 1 | H | H |
| 1-115 | H | H | H | Me | 3 | -C≡C- | 2 | H | H |
| 1-116 | H | H | H | Me | 3 | -C≡C- | 3 | H | H |
| 1-117 | H | H | H | Me | 3 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 1-118 | H | H | H | Me | 3 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 1-119 | H | H | H | Me | 3 | -CO-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 1-120 | H | H | H | Me | 3 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-121 | H | H | H | Me | 3 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-122 | H | H | H | Me | 3 | -CO-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 1-123 | H | H | H | Me | 3 | -CH(OH)-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 1-124 | H | H | H | Me | 3 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-125 | H | H | H | Me | 3 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-126 | H | H | H | Me | 3 | -CH(OH)-CH ₂ - | 6 | H | H |

23

24

| | | | | | | | | | |
|-------|--------------------|---|----|----|---|------------------------------------|---|----|----|
| 1-127 | H | H | H | Et | 1 | -(CH ₂) ₂ - | 1 | H | H |
| 1-128 | H | H | H | Et | 1 | -(CH ₂) ₂ - | 2 | H | H |
| 1-129 | H | H | H | Et | 1 | -(CH ₂) ₂ - | 3 | H | H |
| 1-130 | H | H | H | Et | 1 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 1-131 | H | H | H | Et | 1 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 1-132 | H | H | H | Et | 1 | -CH=CH- | 1 | H | H |
| 1-133 | H | H | H | Et | 1 | -CH=CH- | 2 | H | H |
| 1-134 | H | H | H | Et | 1 | -CH=CH- | 3 | H | H |
| 1-135 | H | H | H | Et | 1 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 1-136 | H | H | H | Et | 1 | -CH=CH- | 5 | H | H |
| 1-137 | H | H | H | Et | 1 | -C≡C- | 1 | H | H |
| 1-138 | H | H | H | Et | 1 | -C≡C- | 2 | H | H |
| 1-139 | H | H | H | Et | 1 | -C≡C- | 3 | H | H |
| 1-140 | H | H | H | Et | 1 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 1-141 | H | H | H | Et | 1 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 1-142 | H | H | H | Et | 1 | -CO-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 1-143 | H | H | H | Et | 1 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-144 | H | H | H | Et | 1 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-145 | H | H | H | Et | 1 | -CO-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 1-146 | H | H | H | Et | 1 | -CH(OH)-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 1-147 | H | H | H | Et | 1 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-148 | H | H | H | Et | 1 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-149 | H | H | H | Et | 1 | -CH(OH)-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 1-150 | H | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 1 | H | H |
| 1-151 | H | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 2 | H | H |
| 1-152 | H | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 3 | H | H |
| 1-153 | H | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 1-154 | H | H | Et | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 1-155 | Et | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 1-156 | CO ₂ Et | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 1-157 | H | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | Et | H |
| 1-158 | H | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | Et |
| 1-159 | H | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 1-160 | H | H | Et | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 1-161 | Et | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 1-162 | CO ₂ Et | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 1-163 | H | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | Et | H |
| 1-164 | H | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | Et |
| 1-165 | H | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 6 | H | H |
| 1-166 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 1 | H | H |
| 1-167 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 2 | H | H |
| 1-168 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 3 | H | H |
| 1-169 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 1-170 | H | H | Et | Et | 2 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 1-171 | Et | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 1-172 | CO ₂ Et | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 1-173 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 4 | Et | H |
| 1-174 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 4 | H | Et |
| 1-175 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 5 | H | H |
| 1-176 | H | H | Et | Et | 2 | -CH=CH- | 5 | H | H |

25

26

| | | | | | | | | | |
|-------|--------------------|---|----|----|---|---------------------------|---|----|----|
| 1-177 | Et | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 5 | H | H |
| 1-178 | CO ₂ Et | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 5 | H | H |
| 1-179 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 5 | Et | H |
| 1-180 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 5 | H | Et |
| 1-181 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 6 | H | H |
| 1-182 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 1 | H | H |
| 1-183 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 2 | H | H |
| 1-184 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 3 | H | H |
| 1-185 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 1-186 | H | H | Et | Et | 2 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 1-187 | Et | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 1-188 | CO ₂ Et | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 1-189 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 4 | Et | H |
| 1-190 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 4 | H | Et |
| 1-191 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 1-192 | H | H | Et | Et | 2 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 1-193 | Et | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 1-194 | CO ₂ Et | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 1-195 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 5 | Et | H |
| 1-196 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 5 | H | Et |
| 1-197 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 6 | H | H |
| 1-198 | H | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 1 | H | H |
| 1-199 | H | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 2 | H | H |
| 1-200 | H | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 1-201 | H | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-202 | H | H | Et | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-203 | Et | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-204 | CO ₂ Et | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-205 | H | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | Et | H |
| 1-206 | H | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | Et |
| 1-207 | H | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-208 | H | H | Et | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-209 | Et | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-210 | CO ₂ Et | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-211 | H | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | Et | H |
| 1-212 | H | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | Et |
| 1-213 | H | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 1-214 | H | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 1 | H | H |
| 1-215 | H | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 2 | H | H |
| 1-216 | H | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 1-217 | H | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-218 | H | H | Et | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-219 | Et | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-220 | CO ₂ Et | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-221 | H | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | Et | H |
| 1-222 | H | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | Et |
| 1-223 | H | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-224 | H | H | Et | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-225 | Et | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-226 | CO ₂ Et | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |

27

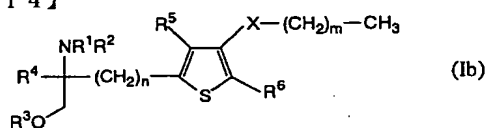
28

| | | | | | | | | | |
|-------|---|---|---|----|---|------------------------------------|---|----|----|
| 1-227 | H | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | Et | H |
| 1-228 | H | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | Et |
| 1-229 | H | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 1-230 | H | H | H | Et | 3 | -(CH ₂) ₂ - | 1 | H | H |
| 1-231 | H | H | H | Et | 3 | -(CH ₂) ₂ - | 2 | H | H |
| 1-232 | H | H | H | Et | 3 | -(CH ₂) ₂ - | 3 | H | H |
| 1-233 | H | H | H | Et | 3 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 1-234 | H | H | H | Et | 3 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 1-235 | H | H | H | Et | 3 | -CH=CH- | 1 | H | H |
| 1-236 | H | H | H | Et | 3 | -CH=CH- | 2 | H | H |
| 1-237 | H | H | H | Et | 3 | -CH=CH- | 3 | H | H |
| 1-238 | H | H | H | Et | 3 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 1-239 | H | H | H | Et | 3 | -CH=CH- | 5 | H | H |
| 1-240 | H | H | H | Et | 3 | -C≡C- | 1 | H | H |
| 1-241 | H | H | H | Et | 3 | -C≡C- | 2 | H | H |
| 1-242 | H | H | H | Et | 3 | -C≡C- | 3 | H | H |
| 1-243 | H | H | H | Et | 3 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 1-244 | H | H | H | Et | 3 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 1-245 | H | H | H | Et | 3 | -CO-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 1-246 | H | H | H | Et | 3 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-247 | H | H | H | Et | 3 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-248 | H | H | H | Et | 3 | -CO-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 1-249 | H | H | H | Et | 3 | -CH(OH)-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 1-250 | H | H | H | Et | 3 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-251 | H | H | H | Et | 3 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-252 | H | H | H | Et | 3 | -CH(OH)-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 1-253 | H | H | H | Pr | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 1 | H | H |
| 1-254 | H | H | H | Pr | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 2 | H | H |
| 1-255 | H | H | H | Pr | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 3 | H | H |
| 1-256 | H | H | H | Pr | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 1-257 | H | H | H | Pr | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 1-258 | H | H | H | Pr | 2 | -CH=CH- | 1 | H | H |
| 1-259 | H | H | H | Pr | 2 | -CH=CH- | 2 | H | H |
| 1-260 | H | H | H | Pr | 2 | -CH=CH- | 3 | H | H |
| 1-261 | H | H | H | Pr | 2 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 1-262 | H | H | H | Pr | 2 | -CH=CH- | 5 | H | H |
| 1-263 | H | H | H | Pr | 2 | -C≡C- | 1 | H | H |
| 1-264 | H | H | H | Pr | 2 | -C≡C- | 2 | H | H |
| 1-265 | H | H | H | Pr | 2 | -C≡C- | 3 | H | H |
| 1-266 | H | H | H | Pr | 2 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 1-267 | H | H | H | Pr | 2 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 1-268 | H | H | H | Pr | 2 | -CO-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 1-269 | H | H | H | Pr | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-270 | H | H | H | Pr | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-271 | H | H | H | Pr | 2 | -CO-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 1-272 | H | H | H | Pr | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 1-273 | H | H | H | Pr | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 1-274 | H | H | H | Pr | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 1-275 | H | H | H | Pr | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 6 | H | H |

[表2]

【0059】

【化14】



【0060】

| Compd. | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | n | -X- | m | R ⁵ | R ⁶ |
|--------|--------------------|----------------|----------------|----------------|---|------------------------------------|---|----------------|----------------|
| 2-1 | H | H | H | Me | 1 | -(CH ₂) ₂ - | 1 | H | H |
| 2-2 | H | H | H | Me | 1 | -(CH ₂) ₂ - | 2 | H | H |
| 2-3 | H | H | H | Me | 1 | -(CH ₂) ₂ - | 3 | H | H |
| 2-4 | H | H | H | Me | 1 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 2-5 | H | H | H | Me | 1 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 2-6 | H | H | H | Me | 1 | -CH=CH- | 1 | H | H |
| 2-7 | H | H | H | Me | 1 | -CH=CH- | 2 | H | H |
| 2-8 | H | H | H | Me | 1 | -CH=CH- | 3 | H | H |
| 2-9 | H | H | H | Me | 1 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 2-10 | H | H | H | Me | 1 | -CH=CH- | 5 | H | H |
| 2-11 | H | H | H | Me | 1 | -C≡C- | 1 | H | H |
| 2-12 | H | H | H | Me | 1 | -C≡C- | 2 | H | H |
| 2-13 | H | H | H | Me | 1 | -C≡C- | 3 | H | H |
| 2-14 | H | H | H | Me | 1 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 2-15 | H | H | H | Me | 1 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 2-16 | H | H | H | Me | 1 | -CO-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 2-17 | H | H | H | Me | 1 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-18 | H | H | H | Me | 1 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-19 | H | H | H | Me | 1 | -CO-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 2-20 | H | H | H | Me | 1 | -CH(OH)-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 2-21 | H | H | H | Me | 1 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-22 | H | H | H | Me | 1 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-23 | H | H | H | Me | 1 | -CH(OH)-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 2-24 | H | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 1 | H | H |
| 2-25 | H | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 2 | H | H |
| 2-26 | H | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 3 | H | H |
| 2-27 | H | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 2-28 | H | H | Me | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 2-29 | Me | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 2-30 | CO ₂ Me | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 2-31 | H | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | Me | H |
| 2-32 | H | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | Me |
| 2-33 | H | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 2-34 | H | H | Me | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 2-35 | Me | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 2-36 | CO ₂ Me | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 2-37 | H | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | Me | H |
| 2-38 | H | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | Me |
| 2-39 | H | H | H | Me | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 6 | H | H |

31

32

| | | | | | | | | | |
|------|--------------------|---|----|----|---|---------------------------|---|----|----|
| 2-40 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 1 | H | H |
| 2-41 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 2 | H | H |
| 2-42 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 3 | H | H |
| 2-43 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 2-44 | H | H | Me | Me | 2 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 2-45 | Me | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 2-46 | CO ₂ Me | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 2-47 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 4 | Me | H |
| 2-48 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 4 | H | Me |
| 2-49 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 5 | H | H |
| 2-50 | H | H | Me | Me | 2 | -CH=CH- | 5 | H | H |
| 2-51 | Me | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 5 | H | H |
| 2-52 | CO ₂ Me | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 5 | H | H |
| 2-53 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 5 | Me | H |
| 2-54 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 5 | H | Me |
| 2-55 | H | H | H | Me | 2 | -CH=CH- | 6 | H | H |
| 2-56 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 1 | H | H |
| 2-57 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 2 | H | H |
| 2-58 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 3 | H | H |
| 2-59 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 2-60 | H | H | Me | Me | 2 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 2-61 | Me | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 2-62 | CO ₂ Me | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 2-63 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 4 | Me | H |
| 2-64 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 4 | H | Me |
| 2-65 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 2-66 | H | H | Me | Me | 2 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 2-67 | Me | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 2-68 | CO ₂ Me | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 2-69 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 5 | Me | H |
| 2-70 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 5 | H | Me |
| 2-71 | H | H | H | Me | 2 | -C≡C- | 6 | H | H |
| 2-72 | H | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 1 | H | H |
| 2-73 | H | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 2 | H | H |
| 2-74 | H | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 2-75 | H | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-76 | H | H | Me | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-77 | Me | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-78 | CO ₂ Me | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-79 | H | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | Me | H |
| 2-80 | H | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | Me |
| 2-81 | H | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-82 | H | H | Me | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-83 | Me | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-84 | CO ₂ Me | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-85 | H | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | Me | H |
| 2-86 | H | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | Me |
| 2-87 | H | H | H | Me | 2 | -CO-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 2-88 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 1 | H | H |
| 2-89 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 2 | H | H |

| | | | | | | | | | |
|-------|--------------------|---|----|----|---|------------------------------------|---|----|----|
| 2-90 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 2-91 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-92 | H | H | Me | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-93 | Me | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-94 | CO ₂ Me | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-95 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | Me | H |
| 2-96 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | Me |
| 2-97 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-98 | H | H | Me | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-99 | Me | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-100 | CO ₂ Me | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-101 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | Me | H |
| 2-102 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | Me |
| 2-103 | H | H | H | Me | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 2-104 | H | H | H | Me | 3 | -(CH ₂) ₂ - | 1 | H | H |
| 2-105 | H | H | H | Me | 3 | -(CH ₂) ₂ - | 2 | H | H |
| 2-106 | H | H | H | Me | 3 | -(CH ₂) ₂ - | 3 | H | H |
| 2-107 | H | H | H | Me | 3 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 2-108 | H | H | H | Me | 3 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 2-109 | H | H | H | Me | 3 | -CH=CH- | 1 | H | H |
| 2-110 | H | H | H | Me | 3 | -CH=CH- | 2 | H | H |
| 2-111 | H | H | H | Me | 3 | -CH=CH- | 3 | H | H |
| 2-112 | H | H | H | Me | 3 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 2-113 | H | H | H | Me | 3 | -CH=CH- | 5 | H | H |
| 2-114 | H | H | H | Me | 3 | -C≡C- | 1 | H | H |
| 2-115 | H | H | H | Me | 3 | -C≡C- | 2 | H | H |
| 2-116 | H | H | H | Me | 3 | -C≡C- | 3 | H | H |
| 2-117 | H | H | H | Me | 3 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 2-118 | H | H | H | Me | 3 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 2-119 | H | H | H | Me | 3 | -CO-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 2-120 | H | H | H | Me | 3 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-121 | H | H | H | Me | 3 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-122 | H | H | H | Me | 3 | -CO-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 2-123 | H | H | H | Me | 3 | -CH(OH)-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 2-124 | H | H | H | Me | 3 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-125 | H | H | H | Me | 3 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-126 | H | H | H | Me | 3 | -CH(OH)-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 2-127 | H | H | H | Et | 1 | -(CH ₂) ₂ - | 1 | H | H |
| 2-128 | H | H | H | Et | 1 | -(CH ₂) ₂ - | 2 | H | H |
| 2-129 | H | H | H | Et | 1 | -(CH ₂) ₂ - | 3 | H | H |
| 2-130 | H | H | H | Et | 1 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 2-131 | H | H | H | Et | 1 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 2-132 | H | H | H | Et | 1 | -CH=CH- | 1 | H | H |
| 2-133 | H | H | H | Et | 1 | -CH=CH- | 2 | H | H |
| 2-134 | H | H | H | Et | 1 | -CH=CH- | 3 | H | H |
| 2-135 | H | H | H | Et | 1 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 2-136 | H | H | H | Et | 1 | -CH=CH- | 5 | H | H |
| 2-137 | H | H | H | Et | 1 | -C≡C- | 1 | H | H |
| 2-138 | H | H | H | Et | 1 | -C≡C- | 2 | H | H |
| 2-139 | H | H | H | Et | 1 | -C≡C- | 3 | H | H |

| | | | | | | | | | |
|-------|--------------------|---|----|----|---|------------------------------------|---|----|----|
| 2-140 | H | H | H | Et | 1 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 2-141 | H | H | H | Et | 1 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 2-142 | H | H | H | Et | 1 | -CO-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 2-143 | H | H | H | Et | 1 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-144 | H | H | H | Et | 1 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-145 | H | H | H | Et | 1 | -CO-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 2-146 | H | H | H | Et | 1 | -CH(OH)-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 2-147 | H | H | H | Et | 1 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-148 | H | H | H | Et | 1 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-149 | H | H | H | Et | 1 | -CH(OH)-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 2-150 | H | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 1 | H | H |
| 2-151 | H | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 2 | H | H |
| 2-152 | H | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 3 | H | H |
| 2-153 | H | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 2-154 | H | H | Et | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 2-155 | Et | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 2-156 | CO ₂ Et | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 2-157 | H | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | Et | H |
| 2-158 | H | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | Et |
| 2-159 | H | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 2-160 | H | H | Et | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 2-161 | Et | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 2-162 | CO ₂ Et | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 2-163 | H | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | Et | H |
| 2-164 | H | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | Et |
| 2-165 | H | H | H | Et | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 6 | H | H |
| 2-166 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 1 | H | H |
| 2-167 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 2 | H | H |
| 2-168 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 3 | H | H |
| 2-169 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 2-170 | H | H | Et | Et | 2 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 2-171 | Et | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 2-172 | CO ₂ Et | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 2-173 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 4 | Et | H |
| 2-174 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 4 | H | Et |
| 2-175 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 5 | H | H |
| 2-176 | H | H | Et | Et | 2 | -CH=CH- | 5 | H | H |
| 2-177 | Et | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 5 | H | H |
| 2-178 | CO ₂ Et | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 5 | H | H |
| 2-179 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 5 | Et | H |
| 2-180 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 5 | H | Et |
| 2-181 | H | H | H | Et | 2 | -CH=CH- | 6 | H | H |
| 2-182 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 1 | H | H |
| 2-183 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 2 | H | H |
| 2-184 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 3 | H | H |
| 2-185 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 2-186 | H | H | Et | Et | 2 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 2-187 | Et | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 2-188 | CO ₂ Et | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 2-189 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 4 | Et | H |

37

38

| | | | | | | | | | |
|-------|--------------------|---|----|----|---|------------------------------------|---|----|----|
| 2-190 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 4 | H | Et |
| 2-191 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 2-192 | H | H | Et | Et | 2 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 2-193 | Et | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 2-194 | CO ₂ Et | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 2-195 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 5 | Et | H |
| 2-196 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 5 | H | Et |
| 2-197 | H | H | H | Et | 2 | -C≡C- | 6 | H | H |
| 2-198 | H | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 1 | H | H |
| 2-199 | H | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 2 | H | H |
| 2-200 | H | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 2-201 | H | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-202 | H | H | Et | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-203 | Et | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-204 | CO ₂ Et | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-205 | H | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | Et | H |
| 2-206 | H | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | Et |
| 2-207 | H | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-208 | H | H | Et | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-209 | Et | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-210 | CO ₂ Et | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-211 | H | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | Et | H |
| 2-212 | H | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | Et |
| 2-213 | H | H | H | Et | 2 | -CO-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 2-214 | H | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 1 | H | H |
| 2-215 | H | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 2 | H | H |
| 2-216 | H | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 2-217 | H | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-218 | H | H | Et | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-219 | Et | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-220 | CO ₂ Et | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-221 | H | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | Et | H |
| 2-222 | H | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | Et |
| 2-223 | H | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-224 | H | H | Et | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-225 | Et | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-226 | CO ₂ Et | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-227 | H | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | Et | H |
| 2-228 | H | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | Et |
| 2-229 | H | H | H | Et | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 2-230 | H | H | H | Et | 3 | -(CH ₂) ₂ - | 1 | H | H |
| 2-231 | H | H | H | Et | 3 | -(CH ₂) ₂ - | 2 | H | H |
| 2-232 | H | H | H | Et | 3 | -(CH ₂) ₂ - | 3 | H | H |
| 2-233 | H | H | H | Et | 3 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 2-234 | H | H | H | Et | 3 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 2-235 | H | H | H | Et | 3 | -CH=CH- | 1 | H | H |
| 2-236 | H | H | H | Et | 3 | -CH=CH- | 2 | H | H |
| 2-237 | H | H | H | Et | 3 | -CH=CH- | 3 | H | H |
| 2-238 | H | H | H | Et | 3 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 2-239 | H | H | H | Et | 3 | -CH=CH- | 5 | H | H |

39

40

| | | | | | | | | | |
|-------|---|---|---|----|---|------------------------------------|---|---|---|
| 2-240 | H | H | H | Et | 3 | -C≡C- | 1 | H | H |
| 2-241 | H | H | H | Et | 3 | -C≡C- | 2 | H | H |
| 2-242 | H | H | H | Et | 3 | -C≡C- | 3 | H | H |
| 2-243 | H | H | H | Et | 3 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 2-244 | H | H | H | Et | 3 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 2-245 | H | H | H | Et | 3 | -CO-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 2-246 | H | H | H | Et | 3 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-247 | H | H | H | Et | 3 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-248 | H | H | H | Et | 3 | -CO-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 2-249 | H | H | H | Et | 3 | -CH(OH)-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 2-250 | H | H | H | Et | 3 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-251 | H | H | H | Et | 3 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-252 | H | H | H | Et | 3 | -CH(OH)-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 2-253 | H | H | H | Pr | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 1 | H | H |
| 2-254 | H | H | H | Pr | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 2 | H | H |
| 2-255 | H | H | H | Pr | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 3 | H | H |
| 2-256 | H | H | H | Pr | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 4 | H | H |
| 2-257 | H | H | H | Pr | 2 | -(CH ₂) ₂ - | 5 | H | H |
| 2-258 | H | H | H | Pr | 2 | -CH=CH- | 1 | H | H |
| 2-259 | H | H | H | Pr | 2 | -CH=CH- | 2 | H | H |
| 2-260 | H | H | H | Pr | 2 | -CH=CH- | 3 | H | H |
| 2-261 | H | H | H | Pr | 2 | -CH=CH- | 4 | H | H |
| 2-262 | H | H | H | Pr | 2 | -CH=CH- | 5 | H | H |
| 2-263 | H | H | H | Pr | 2 | -C≡C- | 1 | H | H |
| 2-264 | H | H | H | Pr | 2 | -C≡C- | 2 | H | H |
| 2-265 | H | H | H | Pr | 2 | -C≡C- | 3 | H | H |
| 2-266 | H | H | H | Pr | 2 | -C≡C- | 4 | H | H |
| 2-267 | H | H | H | Pr | 2 | -C≡C- | 5 | H | H |
| 2-268 | H | H | H | Pr | 2 | -CO-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 2-269 | H | H | H | Pr | 2 | -CO-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-270 | H | H | H | Pr | 2 | -CO-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-271 | H | H | H | Pr | 2 | -CO-CH ₂ - | 6 | H | H |
| 2-272 | H | H | H | Pr | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 3 | H | H |
| 2-273 | H | H | H | Pr | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 4 | H | H |
| 2-274 | H | H | H | Pr | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 5 | H | H |
| 2-275 | H | H | H | Pr | 2 | -CH(OH)-CH ₂ - | 6 | H | H |

【0061】上記表1-3において、好適な化合物としては、

例示化合物番号：1-24~27, 1-31~33, 1-37~43, 1-47~49, 1-53~59, 1-63~65, 1-69~75, 1-79~81, 1-85~91, 1-95~97, 1-101~103, 1-150~153, 1-157~159, 1-163~169, 1-173~175, 1-179~185, 1-189~191, 1-195~201, 1-205~207, 1-211~217, 1-221~223, 1-227~229, 1-253~257, 1-264~271, 2-24~27, 2-31~33, 2-37~43, 2-47~49, 2-53~59, 2-63~65, 2-69~75, 2-79~81, 2-85~91, 2-95~97, 2-101~103, 2-150~153, 2-157~159, 2-163~165, 2-182~185, 2-189~191, 2-195~201, 2-205~207, 及び2-211~213を挙げる事ができ、更に好適には、1-26, 1-27, 1-31~3

3, 1-37~39, 1-58, 1-59, 1-63~65, 1-69~71, 1-74, 1-75, 1-79~81, 1-85~87, 1-150~153, 1-158, 1-159, 1-165, 1-184, 1-185, 1-191, 1-197, 1-200, 1-201, 1-205~207, 1-211~213, 2-27, 2-31~33, 2-37~39, 2-58, 2-59, 2-63~65, 2-69~75, 2-79~81, 2-85~87, 2-153, 2-159, 2-165, 2-185, 2-189~191, 2-195~197, 2-201, 2-205~207, 及び2-211~213を挙げる事ができ、より好適には、1-26, 1-27, 1-33, 1-37~39, 1-58, 1-59, 1-63~65, 1-69~71, 1-74, 1-75, 1-79~81, 1-85~87, 1-152, 1-153, 1-159, 1-165, 1-184, 1-185, 1-191, 1-197, 1-200, 1-201, 1-207, 1-211~213, 2-33, 2-39, 2-59, 2-65, 2-69~71, 2-75, 2-79~81, 及び2-85~87を挙げる事ができ、最も好適に

は、

例示化合物番号1-58：2-アミノ-2-メチル-4-[5-(ヘキサ

-1-イニル)チオフエン-2-イル]ブタン-1-オール、

例示化合物番号1-59：2-アミノ-2-メチル-4-[5-(ヘプタ

-1-イニル)チオフエン-2-イル]ブタン-1-オール、

例示化合物番号1-65：2-アミノ-2-メチル-4-[5-(オクト

-1-イニル)チオフエン-2-イル]ブタン-1-オール、

例示化合物番号1-71：2-アミノ-2-メチル-4-[5-(ノナ-1

-イニル)チオフエン-2-イル]ブタン-1-オール、

例示化合物番号1-26：2-アミノ-2-メチル-4-(5-ヘキシ 10

シルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、

例示化合物番号1-27：2-アミノ-2-メチル-4-(5-ヘプチ

ルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、

例示化合物番号1-33：2-アミノ-2-メチル-4-(5-オクチ

ルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、

例示化合物番号1-39：2-アミノ-2-メチル-4-(5-ノニル

チオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、

例示化合物番号1-74：2-アミノ-2-メチル-4-(5-ヘキサ

ノイルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、

例示化合物番号1-75：2-アミノ-2-メチル-4-(5-ヘプタ 20

ノイルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、

例示化合物番号1-81：2-アミノ-2-メチル-4-(5-オクタ

ノイルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、

例示化合物番号1-87：2-アミノ-2-メチル-4-(5-ノナノ

イルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、

例示化合物番号1-184：2-アミノ-2-エチル-4-[5-(ヘキサ

-1-イニル)チオフエン-2-イル]ブタン-1-オール、

例示化合物番号1-185：2-アミノ-2-エチル-4-[5-(ヘプ

タ-1-イニル)チオフエン-2-イル]ブタン-1-オール、

例示化合物番号1-191：2-アミノ-2-エチル-4-[5-(オク 30

ト-1-イニル)チオフエン-2-イル]ブタン-1-オール、

例示化合物番号1-197：2-アミノ-2-エチル-4-[5-(ノナ-

1-イニル)チオフエン-2-イル]ブタン-1-オール、

例示化合物番号1-152：2-アミノ-2-エチル-4-(5-ヘキ

シルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、

例示化合物番号1-153：2-アミノ-2-エチル-4-(5-ヘプ

チルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、

例示化合物番号1-159：2-アミノ-2-エチル-4-(5-オク

チルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、

例示化合物番号1-165：2-アミノ-2-エチル-4-(5-ノニ

ルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、

例示化合物番号1-200：2-アミノ-2-エチル-4-(5-ヘキ

サノイルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、

例示化合物番号1-201：2-アミノ-2-エチル-4-(5-ヘプ

タノイルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、

例示化合物番号1-207：2-アミノ-2-エチル-4-(5-オク

タノイルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール、及び

例示化合物番号1-213：2-アミノ-2-エチル-4-(5-ノナ

ノイルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール

を挙げることができる。

【0062】

【発明の実施の形態】本発明の一般式(1)を有する化

合物は、以下に記載する方法に従って製造することがで

きる。

【0063】A法は、化合物(1)、及び、化合物

(1)において、R¹が水素原子であり、R²が低級アル

コキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基又

は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された

アラルキルオキシカルボニル基である化合物(1c)を

製造する方法である。

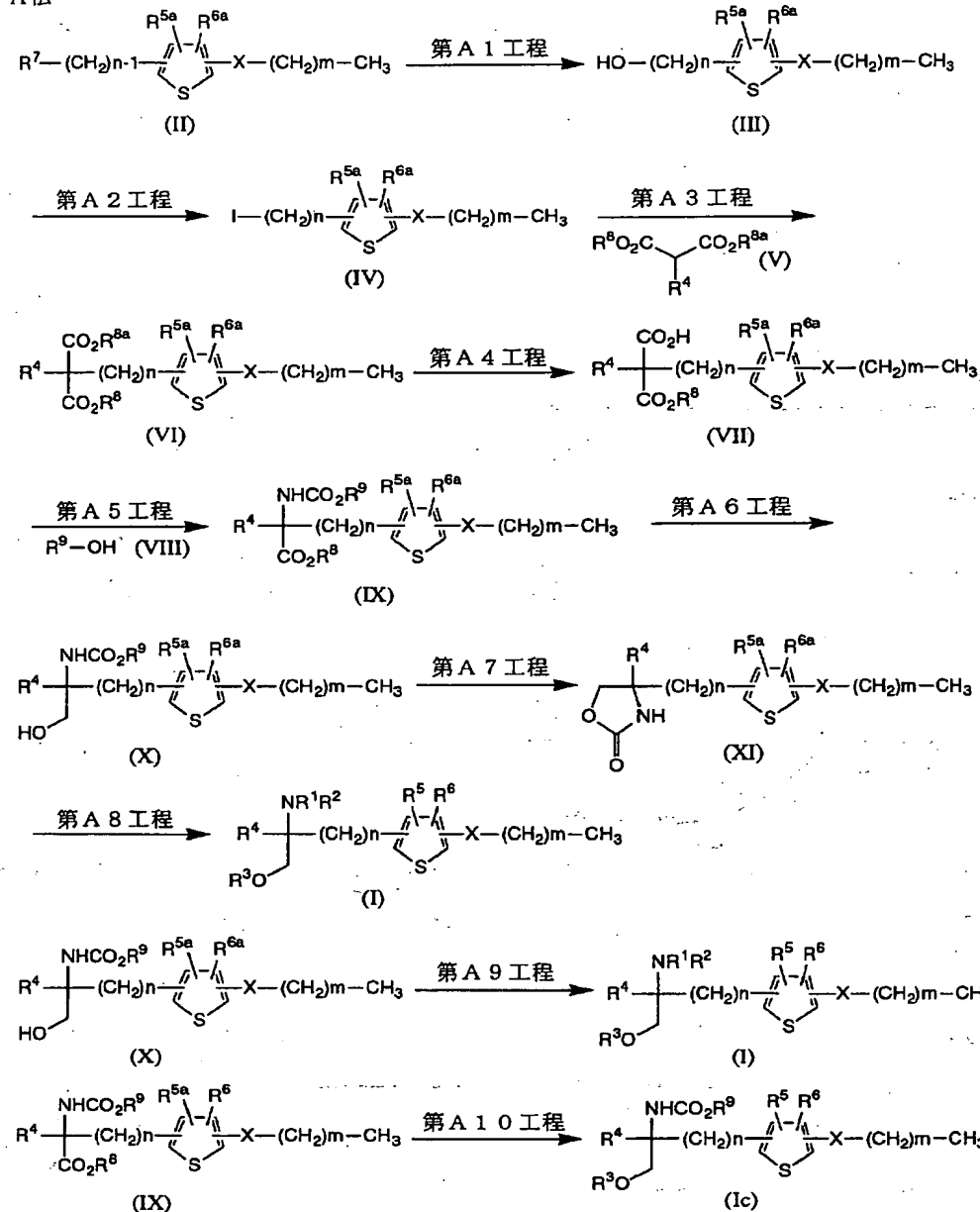
【0064】

【化15】

43

44

A 法



【0065】上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 、 m 及び n は、前述したものと同意義を示し、 R^7 は、ホルミル基、カルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基を示し、 R^8 及び R^{6a} は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示し、 R^9 は、低級アルキル基、アラルキル基又は置換基群 a から選択される基で1乃至3個置換されたアラルキル基であり、 R^{5a} 及び R^{6a} は、各々 R^5 及び R^6 基において置換基として含まれるアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシル基が、保護されてもよいアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシル基である他 R^5 及び R^6 の基の定義における基と同様の基を示す。

【0066】上記において、 R^{5a} 及び R^{6a} の定義にお

る「保護されてもよいアミノ基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるアミノ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、前述したものと同意義を示し、好適には、低級アルコキシカルボニル基であり、最も好適には t -ブトキシカルボニル基である。

【0067】上記において、 R^{5a} 及び R^{6a} の定義における「保護されてもよいヒドロキシ基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるヒドロキシ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、上述したものと同意義を示し、好適には、低級脂肪族アシル基、芳香族アシル基、低級アルコキシカルボニル基又は（低級アルコキシ）メチル基であり、更に好適には、低級脂肪族アシル基又は（低級アルコキシ）メチル基であり、最も

好適にはアセチル基又はメトキシメチル基である。

【0068】上記において、 R^{5a} 及び R^{6a} の定義における「保護されてもよいカルボキシル基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるカルボキシル基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、前記低級アルキル基、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、4-メチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-ニトロベンジル、4-フルオロベンジル、4-シアノベンジルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン若しくはシアノで置換されてもよい1乃至3個のアリールで置換された低級アルキル基であり、好適には低級アルキル基であり、最も好適には、メチル基である。

【0069】第A1工程は、一般式(III)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(II)を有する化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下(好適には存在下)、還元剤と反応させることにより行われる。

【0070】上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；酢酸、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；水；或は水又は上記溶媒の混合溶媒；であり、好適にはエーテル類(最も好適には、テトラヒドロフラン)である。

【0071】上記反応に使用される還元剤は、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウムのような水素化ホウ素アルカリ金属類；水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリエトキシルアルミニウムリチウムのような水素化アルミニウム化合物；であり、好適には水素化ホウ素アルカリ金属類(最も好適には水素化ホウ素ナトリウム)である。

【0072】反応温度は、原料化合物、使用される還元剤、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-50℃乃

至100℃(好適には0℃乃至50℃)である。

【0073】反応時間は、原料化合物、使用される還元剤、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至150時間(好適には1時間乃至100時間)である。

【0074】反応終了後、本反応の目的化合物(II)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0075】第A2工程は、一般式(IV)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(III)のヒドロキシ基を脱離基に変換した後、沃素化することにより行われる。

【0076】脱離基を形成する試薬としては、例えば、メタンスルホンクロリド、P-トルエンスルホンクロリドのようなスルホンハライド；チオニルクロリド、チオニルプロミド、チオニルアイオダイドのようなチオニルハライド類；スルフリルクロリド、スルフリルプロミド、スルフリルアイオダイドのようなスルフリルハライド類；三塩化リン、三臭化リン、三沃化リンのような三ハロゲン化リン類；五塩化リン、五臭化リン、五沃化リンのような五ハロゲン化リン類；オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、オキシ沃化リンのようなオキシハロゲン化リン類；のようなハロゲン化剤；メチルトリオキソレニウム(VII)のようなレニウム試薬；を挙げることができ、好適には、スルホンハライドである。

【0077】ヒドロキシ基を脱離基に変換させる際に使用される塩基としては、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オ

クタン (DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (DBU) のような有機アミン類; であり、好適には有機アミン類 (最も好適にはトリエチルアミン) である。

【0078】ヒドロキシ基を脱離基に変換させる際に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類; ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類; クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類; ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類; アセトン、2-ブタノンのようなケトン類; ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類; ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類; スルホラン; であり、好適には、ハロゲン化炭化水素類 (最も好適には、ジクロロメタン) である。

【0079】ヒドロキシ基を脱離基に変換させる際の反応温度は、原料化合物、使用される試薬、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-50℃乃至200℃ (好適には-10℃乃至150℃) である。

【0080】ヒドロキシ基を脱離基に変換させる際の反応時間は、原料化合物、使用される試薬、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至24時間 (好適には30分乃至12時間) である。

【0081】上記反応に使用される沃素化剤は、例えば、五沃化磷、オキシ沃化磷、沃化ナトリウム、沃化カリウムであり、好適には沃化ナトリウムである。

【0082】脱離基を沃素化する際の反応温度は、原料化合物、使用される試薬、溶媒の種類等によって異なるが、通常、0℃乃至200℃ (好適には10℃乃至150℃) である。

【0083】脱離基を沃素化する際の反応時間は、原料化合物、使用される試薬、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至24時間 (好適には30分乃至12時間) である。

【0084】反応終了後、本反応の目的化合物 (IV) は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出

することによって分離、精製することができる。

【0085】第A3工程は、一般式 (VI) を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物 (IV) を、塩基の存在下、一般式 (V) を有する化合物と反応させることにより行われる。

【0086】上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類; メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソamilアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類; ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類; 水; 或は水又は上記溶媒の混合溶媒; であり、好適には、アルコール類又はアミド類 (最も好適には、ジメチルホルムアミド) である。

【0087】上記反応に使用される塩基としては、例えば、前記A法第A2工程のヒドロキシ基を脱離基に変換させる際に使用されるものと同様なものを挙げることができ、好適には、アルカリ金属水素化合物類又はアルカリ金属アルコキシド類 (最も好適には、水素化ナトリウム) である。

【0088】反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-78℃乃至100℃ (好適には0℃乃至50℃) である。

【0089】反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至48時間 (好適には30分乃至12時間) である。

【0090】反応終了後、本反応の目的化合物 (VI) は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0091】第A4工程は、一般式 (VII) を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物 (VI) を塩基と反応させ、加水分解することにより行われる。

【0092】上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例え

ば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；或は水又は上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、アルコール類（最も好適には、エタノール）である。

【0093】上記反応に使用される塩基としては、例えば、前記A法第A2工程のヒドロキシ基を脱離基に変換させる際に使用されるものと同様なものを挙げることができ、好適には、アルカリ金属水酸化物類（最も好適には、水酸化カリウム）である。

【0094】反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 -20°C 乃至 200°C （好適には 0°C 乃至 50°C ）である。

【0095】反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、30分乃至120時間（好適には1時間乃至80時間）である。

【0096】反応終了後、本反応の目的化合物（VII）は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0097】第A5工程は、一般式（IX）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（VII）のカルボキシル基をクルチウス転位反応に付し、カルバメートに変換する方法であり、化合物（VII）を、不活性溶媒中、塩基の存在下、ジフェニルリン酸アジドのようなジアリールリン酸アジド誘導体と反応させた後、一般式（VII）を有する化合物と加熱反応させることにより行われる。

【0098】上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のような

ハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；或は水又は上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には芳香族炭化水素類（最も好適には、ベンゼン）である。

【0099】上記反応に使用される塩基としては、例えば、前記A法第A2工程のヒドロキシ基を脱離基に変換させる際に使用されるものと同様なものを挙げることができ、好適には、有機アミン類（最も好適には、トリエチルアミン）である。

【0100】化合物（VII）をジアリールリン酸アジド誘導体と反応させる際の反応温度及び化合物（VII）と反応させる際の反応温度ともに、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 0°C 乃至 200°C （好適には 20°C 乃至 150°C ）である。

【0101】化合物（VII）をジアリールリン酸アジド誘導体と反応させる際の反応温度及び化合物（VII）と反応させる際の反応温度ともに、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至24時間（好適には30分乃至12時間）である。

【0102】また、化合物（VII）をジアリールリン酸アジド誘導体と反応させる際に、化合物（VII）のうち、ジアリールリン酸アジド誘導体と直接反応しにくいものを一緒に反応させることにより、カルボキシル基を一気にカルバメートに変換することができる。

【0103】反応終了後、本反応の目的化合物（IX）は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0104】第A6工程は、一般式（X）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（IX）のエステルを還元することにより行なわれ、不活性溶媒中、化合物（IX）を、還元剤と反応させることにより行われる。

【0105】上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメ

トキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類或は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、アルコール類及びエーテル類の混合溶媒（最も好適には、エタノール及びテトラヒドロフランの混合溶媒）である。

【0106】上記反応に使用される還元剤としては、例えば、前記A法第A1工程で用いられるものと同様なものを挙げることができ、好適には、水素化ホウ素アルカリ金属類（最も好適には、水素化ホウ素ナトリウム又は水素化ホウ素リチウム）である。

【0107】反応温度は、原料化合物、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 -78°C 乃至 150°C （好適には -20°C 乃至 50°C ）である。

【0108】反応時間は、原料化合物、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至48時間（好適には30分間乃至24時間）である。

【0109】反応終了後、本反応の目的化合物（X）は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0110】第A7工程は、一般式（XI）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（X）を塩基で処理することにより行なわれる。

【0111】上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；水；或は水又は上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、アルコール類又はアミド類（最も好適には、ジメチルホルムアミド）である。

【0112】上記反応に使用される塩基としては、例えば、前記A法第A2工程で用いられるものと同様なものを挙げることができ、好適には、アルカリ金属アルコキシド類（最も好適には、カリウム *t*-ブトキシド）である。

【0113】反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 -78°C 乃至 100°C （好適には -50°C 乃至 50°C ）である。

【0114】反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至48時間（好適には30分乃至12時間）である。

【0115】反応終了後、本反応の目的化合物（XI）は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0116】第A8工程は、一般式（I）を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物（XI）を塩基と反応させ加水分解した後、所望により R^{5a} 及び R^{5b} におけるアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基の保護基を除去すること、 R^1 及び R^2 におけるアミノ基を保護すること、並びに、 R^3 におけるヒドロキシ基を保護することにより行われる。

【0117】上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；水；或は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、アルコール類及びエーテル類の混合溶媒（最も好適には、メタノール及びテトラヒドロフランの混合溶媒）である。

【0118】上記反応に使用される塩基としては、例えば、前記A法第A2工程のヒドロキシ基を脱離基に変換

させる際に使用されるものと同様なものを挙げることができ、好適には、アルカリ金属水素化物類（最も好適には、水酸化カリウム）である。

【0119】反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 -20°C 乃至 200°C （好適には 0°C 乃至 100°C ）である。

【0120】反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常、3.0分間乃至4.8時間（好適には1時間乃至2.4時間）である。

【0121】アミノ、ヒドロキシ及びカルボキシル基の保護基の除去はその種類によって異なるが、一般に有機合成化学の技術において周知の方法、例えば、T.W.Green, (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley & Sons; J.F.W. McOmis, (Protective Groups in Organic Chemistry), Plenum Pressに記載の方法により以下のように行うことができる。

【0122】アミノ基の保護基が、シリル類である場合には、通常、弗化テトラブチルアンモニウム、弗化水素酸、弗化水素酸-ピリジン、弗化カリウムのような弗素アニオンを生成する化合物で処理することにより除去される。

【0123】上記反応に使用される溶媒は、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類が好適である。

【0124】反応温度及び反応時間は、特に限定はないが、通常、 0°C 乃至 50°C で1.0分間乃至1.8時間実施される。

【0125】アミノ基の保護基が、脂肪族アシル類、芳香族アシル類、アルコキシカルボニル類又はシッフ塩基を形成する置換されたメチレン基である場合には、水性溶媒の存在下に、酸又は塩基で処理することにより除去することができる。

【0126】上記反応に使用される酸としては、通常酸として使用されるもので反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、臭化水素酸、塩酸、硫酸、過塩素酸、磷酸、硝酸のような無機酸であり、好適には塩酸である。

【0127】上記反応に使用される塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、好適には、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシドのような金属アルコキシド類；アンモニア水、濃アンモニア-メタノールのようなアンモニア類；が用いられる。

【0128】上記反応に使用される溶媒としては、通常の加水分解反応に使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；水；水と上記有機溶媒との混合溶媒；であり、好適にはエーテル類（最も好適にはジオキサン）である。

【0129】反応温度及び反応時間は、原料化合物、溶媒及び使用される酸若しくは塩基等により異なり、特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常、 0°C 乃至 150°C で、1時間乃至10時間反応させる。

【0130】アミノ基の保護基が、アラキル類又はアラキルオキシカルボニル類である場合には、通常、不活性溶媒中、還元剤と接触させることにより（好適には、触媒下、常温にて接触還元）除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

【0131】接触還元による除去に使用される溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；酢酸のような有機酸類；水；上記溶媒と水との混合溶媒；であり、好適には、アルコール類、エーテル類、有機酸類又は水（最も好適には、アルコール類又は有機酸類）である。

【0132】接触還元による除去に使用される使用される触媒としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、パラジウム-炭素、ランゲニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムが用いられる。

【0133】圧力は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行なわれる。

【0134】反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒等により異なるが、通常、 0°C 乃至 100°C で、5分間乃至2.4時間実施される。

【0135】酸化による除去において使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好適には、含水有機溶媒である。

【0136】このような有機溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトンのようなケトン類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；及びジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホラン；であり、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類又はスルホキシド類（最も好適には、ハロゲン化炭化水素類又はスルホキシド類）である。

【0137】使用される酸化剤としては、酸化に使用される化合物であれば特に限定はないが、好適には、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレート（CAN）、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノ（DDQ）が用いられる。

【0138】反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至150℃で、10分間乃至24時間実施される。

【0139】また、アミノ基の保護基が、アラルキル類である場合には、酸を用いて保護基を除去することもできる。

【0140】上記反応に使用される酸は、通常の反応において酸触媒として使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、燐酸のような無機酸；酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸等のプレンステッド酸；塩化亜鉛、四塩化スズ、ボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリプロミドのようなルイス酸；酸性イオン交換樹脂；であり、好適には、無機酸又は有機酸（最も好適には、塩酸、酢酸又はトリフルオロ酢酸）である。

【0141】上記前段の反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのよう

なエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；水；或は水又は上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、エーテル類、アルコール類又は水（最も好適には、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エタノール又は水）である。

【0142】反応温度は、原料化合物、使用される酸、溶媒等により異なるが、通常、-20℃乃至沸点温度（好適には、0℃乃至100℃）である。

【0143】反応時間は、原料化合物、使用される酸、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至48時間（好適には、30分間乃至20時間）である。

【0144】アミノ基の保護基がアルケニルオキシカルボニル類である場合は、通常、アミノの保護基が前記の脂肪族アシル類、芳香族アシル類、アルコキシカルボニル類又はシッフ塩基を形成する置換されたメチレン基である場合の除去反応の条件と同様にして、塩基と処理することにより行われる。

【0145】尚、アリルオキシカルボニル基の場合は、特に、パラジウム、及びトリフェニルホスフィン若しくはニッケルテトラカルボニルを使用して除去する方法が簡便で、副反応が少なく実施することができる。

【0146】ヒドロキシ基の保護基として、シリル類を使用した場合には、通常、弗化テトラブチルアンモニウム、弗化水素酸、弗化水素酸-ピリジン、弗化カリウムのような弗素アニオンを生成する化合物で処理するか、又は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、燐酸のような無機酸又は酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸で処理することにより除去できる。

【0147】尚、弗素アニオンにより除去する場合に、蟻酸、酢酸、プロピオン酸のような有機酸を加えることによって、反応が促進することがある。

【0148】上記反応に使用される不活性溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、好適には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；酢酸のような有機酸；水；上記溶媒の混合溶媒；である。

【0149】反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至100℃（好適には、10℃乃至50℃）で、1時間乃至24時

間実施される。

【0150】ヒドロキシ基の保護基が、アラルキル類又はアラルキルオキシカルボニル類である場合には、通常、不活性溶媒中、還元剤と接触させることにより（好適には、触媒下、常温にて接触還元）除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

【0151】接触還元による除去に使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、*N*-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；蟻酸、酢酸のような脂肪酸類；水；上記溶媒の混合溶媒；であり、好適にはアルコール類（最も好適にはメタノール）である。

【0152】接触還元による除去に使用される触媒としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム-炭素、パラジウム-黒、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムであり、好適にはパラジウム-炭素である。

【0153】圧力は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行なわれる。

【0154】反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至100℃（好適には、20℃乃至70℃）、5分間乃至48時間（好適には、1時間乃至24時間）である。

【0155】酸化による除去において使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好適には、含水有機溶媒である。

【0156】このような有機溶媒として好適には、アセトンのようなケトン類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；及びジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；を挙げることができる。

【0157】使用される酸化剤としては、酸化に使用される化合物であれば特に限定はないが、好適には、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレイト（CAN）、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノー-*p*-ベンゾキノン（DDQ）が用いられる。

【0158】反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至150℃で、10分間乃至24時間実施される。

【0159】また、液体アンモニア中若しくはメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類中において、-78℃乃至0℃で、金属リチウム、金属ナトリウムのようなアルカリ金属類を作用させることによっても除去できる。

【0160】更に、溶媒中、塩化アルミニウム-沃化ナトリウム又はトリメチルシリルイオダイドのようなアルキルシリルハライド類を用いて除去することができる。

【0161】使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好適には、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；上記溶媒の混合溶媒；が挙げられる。

【0162】反応温度及び反応時間は、原料化合物、溶媒等により異なるが、通常は0℃乃至50℃で、5分間乃至72時間実施される。

【0163】尚、反応基質が硫黄原子を有する場合は、好適には、塩化アルミニウム-沃化ナトリウムが用いられる。

【0164】ヒドロキシ基の保護基が、脂肪族アシル類、芳香族アシル類又はアルコキシカルボニル基類である場合には、溶媒中、塩基で処理することにより除去される。

【0165】上記反応において使用される塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシドのような金属アルコキシド類；アンモニア水、濃アンモニア-0メタノールのようなアンモニア類；であり、好適には、アルカリ金属水酸化物類、金属アルコキシド類又はアンモニア類（最も好適には、アルカリ金属水酸化物類又は金属アルコキシド類）である。

【0166】使用される溶媒としては、通常の加水分解反応に使用されるものであれば特に限定はないが、例え

ば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；水；上記溶媒の混合溶媒が好適である。

【0167】反応温度及び反応時間は、原料化合物、使用される塩基、溶媒等により異なり特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常、 -20°C 乃至 150°C で、1時間乃至10時間実施される。

【0168】ヒドロキシ基の保護基が、アルコキシメチル類、テトラヒドロピラニル類、テトラヒドロチオピラニル類、テトラヒドロフラニル類、テトラヒドロチオフラニル類又は置換されたエチル類である場合には、通常、溶媒中、酸で処理することにより除去される。

【0169】使用される酸としては、通常、ブレンステッド酸又はルイス酸として使用されるものであれば特に限定はなく、好適には、塩化水素；塩酸、硫酸、硝酸のような無機酸；又は酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸のような有機酸等のブレンステッド酸；三弗化ホウ素のようなルイス酸であるが、ダウエックス50Wのような強酸性の陽イオン交換樹脂も使用することができる。

【0170】上記反応に使用される溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；水；上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、エーテル類（最も好適には、テトラヒドロフラン）又はアルコール類（最も好適には、メタノール）である。

【0171】反応温度及び反応時間は、原料化合物、使用される酸、溶媒等により異なるが、通常、 -10°C 乃至

至 200°C （好適には、 0°C 乃至 150°C ）で、5分間乃至48時間（好適には、30分間乃至10時間）である。

【0172】ヒドロキシ基の保護基が、アルケニルオキシカルボニル類である場合は、通常、ヒドロキシ基の保護基が前記の脂肪族アシル類、芳香族アシル類又はアルコキシカルボニル類である場合の除去反応の条件と同様にして、塩基と処理することにより達成される。

【0173】尚、アリルオキシカルボニル基の場合は、特にパラジウム、及びトリフェニルホスフィン、又はビス（メチルジフェニルホスフィン）（1, 5-シクロオクタジエン）イリジウム（I）・ヘキサフルオロホスフェートを使用して除去する方法が簡便で、副反応が少なく実施することができる。

【0174】カルボキシル基の保護基が、 C_1-C_6 アルキル基又は C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ニトロ、ハロゲン若しくはシアノで置換されてもよい1乃至3個の C_6-C_{10} アリールで置換された C_1-C_6 アルキル基である場合は、通常、ヒドロキシ基の保護基が前記の脂肪族アシル類、芳香族アシル類又はアルコキシカルボニル類である場合の除去反応の条件と同様にして、塩基と処理することにより達成される。

【0175】また、アミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシル基の保護基の除去は、順不同で希望する除去反応を順次実施することができる。

【0176】アミノ及びヒドロキシ基を保護する方法は、その保護基の種類によって異なるが、一般に有機合成化学の技術において周知の方法により以下のように行うことができる。

【0177】アミノ基を保護する方法は、化合物（I）において、 R^1 及び R^2 が水素原子である化合物を、不活性溶媒中（好適には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；である。）、塩基（トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジンのような有機アミン類）の存在下又は非存在下、下記化合物



〔上記式中、 R^{1a} はアミノ基の保護基（前述したものと同意義を示す。）を示し、 Z はハロゲン原子を示す。〕と、 0°C 乃至 50°C （好適には室温付近）で30分間乃至10時間（好適には1時間乃至5時間）反応させることにより行なわれる。

【0178】ヒドロキシ基を保護する方法は、化合物

(I)において、 R^3 が水素原子である化合物を、不活性溶媒中（好適には、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類）、塩基の存在下（好適には、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンのような有機アミン類）、下記化合物



【上記式中、 R^{3a} は水酸基の保護基（前述したものと同意義を示す。）を示し、Zは前述したものと同意義を示す。】と、0℃乃至50℃（好適には室温付近）で30分間乃至24時間（好適には1時間乃至24時間）反応させることにより行なわれる。

【0179】また、アミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシル基の保護基の除去、並びにアミノ及び／又はヒドロキシ基を保護する反応は、順不同で希望する反応を順次実施することができる。

【0180】反応終了後、本反応の目的化合物(Ia)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合

せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0181】第A9工程は、化合物(X)から一般式(I)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(X)を塩基と反応させ加水分解した後、所望により R^{5a} 及び R^{6a} におけるアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシル基の保護基を除去すること、 R^1 及び R^2 におけるアミノ基を保護すること、並びに、 R^3 におけるヒドロキシ基を保護することにより行われ、本工程は前記A法第A8工程と同様に行われる。

【0182】第A10工程は、化合物(Ic)を製造する工程であり、化合物(IX)のエステルを還元した後、所望により R^{5a} 及び R^{6a} におけるアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシル基の保護基を除去すること、 R^1 及び R^2 におけるアミノ基を保護すること、並びに、 R^3 におけるヒドロキシ基を保護することにより行われ、化合物(IX)のエステルを還元する方法は、本工程は前記A法第A6工程と同様に行われる。

【0183】B法は、化合物(I)において、Xがエチニレン基である化合物(Id)、Xがビニレン基である化合物(Ie)、Xがエチレン基である化合物(I f)、Xが $-CO-CH_2-$ を有する基である化合物(I g)、Xが $-CO-CH_2-$ を有する基であり、 R^1 が $-CO_2R^9$ である化合物(I g-1)、Xが $-CH(OH)-CH_2-$ を有する基である化合物(I h)及びXがアリール基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアリール基である化合物(I i)を製造する方法である。

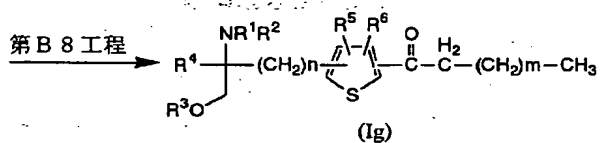
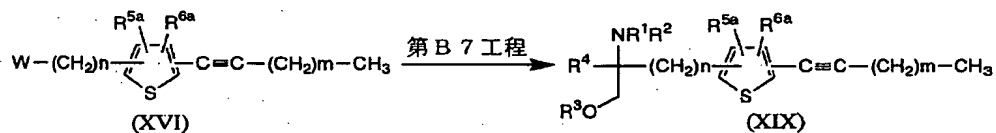
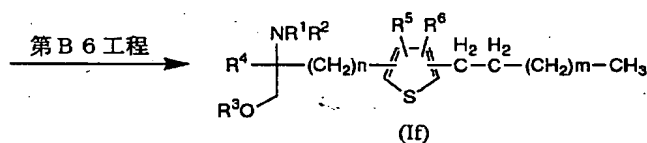
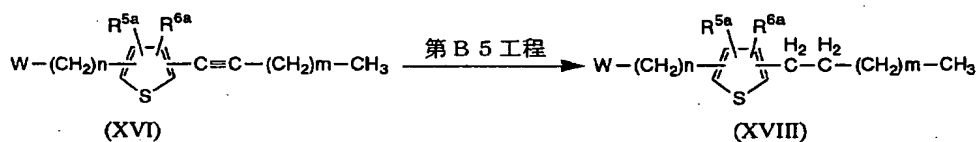
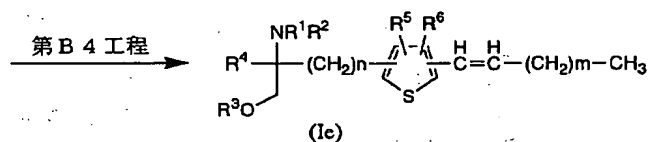
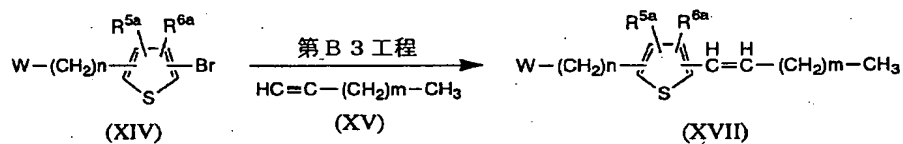
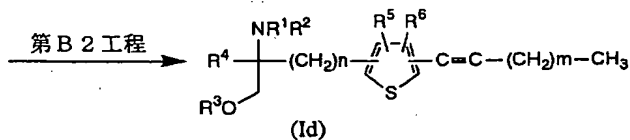
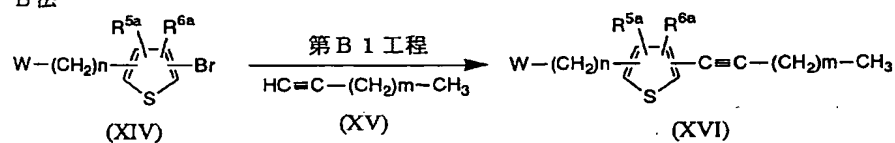
【0184】

【化16】

63

64

B 法

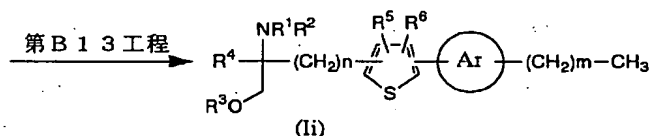
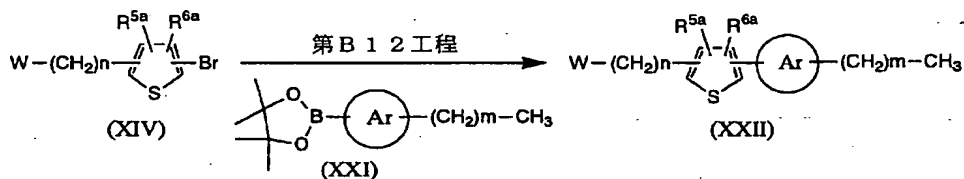
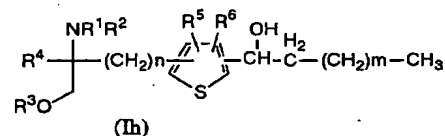
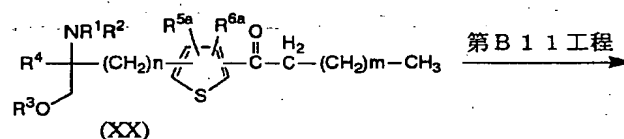
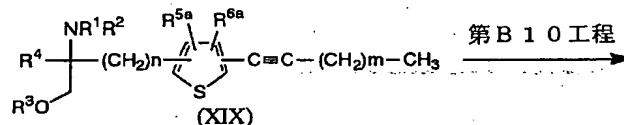
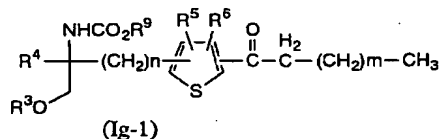
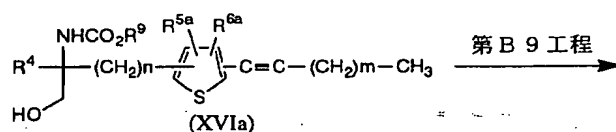


【0185】

【化17】

65

66



【0186】上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 m 及び n は、前述したものと同意義を示し、環Arは、アリール基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアリール基を示し、Wは、下記一般式

【0187】

【化18】



【0188】〔上記式中、 R^4 及び R^9 は、前述したものと同意義を示す。〕を有する基を示す。

【0189】第B1工程は、一般式(XVI)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(XIV)を有す

る化合物を、不活性溶媒中、塩基及びパラジウム触媒の存在下、一般式(XV)を有する化合物とSonogashira coupling反応させることにより行なわれる。

【0190】上記反応に使用される溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロ

ヘキサノンのようなケトン類；アセトニトリル、イソブチルニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；であり、好適には、エーテル類、アミド類又はスルホキシド類（最も好適には、エーテル類又はアミド類）である。また、反応溶媒中に少量の水を添加することで、反応の進行が促進されることがある。

【0191】上記反応に使用される塩基としては、例えば、前記A法第A2工程のヒドロキシ基を脱離基に変換させる際に使用されるものと同様なものを挙げることができ、好適には、有機アミン類（最も好適には、トリエチルアミン）である。

【0192】上記反応に使用されるパラジウム触媒としては、通常のSonogashira coupling反応に使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、炭酸パラジウムのようなパラジウム塩類、配位子と錯体を形成している塩化ビストリフェニルホスフィンパラジウム錯体のようなパラジウム塩錯体類を挙げることができる。

【0193】また、添加物として、沃化第一銅、塩化ベンジルトリエチルアンモニウムを使用することにより、収率を向上させることができる。

【0194】反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 -20°C 乃至 200°C （好適には 0°C 乃至 120°C ）である。

【0195】反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分乃至48時間（好適には15分乃至24時間）である。

【0196】反応終了後、本反応の目的化合物（XVI）は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0197】第B2工程は、一般式（Id）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（XVI）のWが（W-1）基である場合、前記A法第A7工程及び第A8工程、又は前記A法第A9工程若しくは前記A法第A10工程と同様に反応させることにより製造することができる。又、化合物（XVI）のWが（W-2）基である場合前記A法第A8工程と同様に反応させることにより一般式（Id）を有する化合物を製造することができ

る。

【0198】第B3工程は、一般式（XVII）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（XV）をカテコールボランと反応させた後、化合物（XIV）とSuzuki coupling反応させることにより行なわれる。

【0199】化合物（XV）をカテコールボランと反応させる際の反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 0°C 乃至 150°C （好適には 10°C 乃至 100°C ）である。

【0200】化合物（XV）をカテコールボランと反応させる際の反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至24時間（好適には30分乃至12時間）である。

【0201】化合物（XV）とSuzuki coupling反応させる方法は、前記B法第B1工程のSonogashira coupling反応と同様に行われる。

【0202】上記反応に使用される溶媒としては、前記B法第B1工程で用いられるものと同様なものを挙げることができ、好適には、芳香族炭化水素類（最も好適には、トルエン）である。

【0203】上記反応に使用される塩基としては、例えば、前記A法第A2工程のヒドロキシ基を脱離基に変換させる際に使用されるものと同様なものを挙げることができ、好適には、アルカリ金属アルコキシド類（最も好適には、ナトリウムエトキシド）である。

【0204】上記反応に使用されるパラジウム触媒としては、前記B法第B1工程で用いられるものと同様なものを挙げることができ、好適には、パラジウム塩錯体類（最も好適には、塩化ビストリフェニルホスフィンパラジウム）である。第B4工程は、一般式（Ie）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（XVII）のWが（W-1）基である場合、前記A法第A7工程及び第A8工程、又は前記A法第A9工程若しくは前記A法第A10工程と同様に反応させることにより製造することができる。又、化合物（XVII）のWが（W-2）基である場合前記A法第A8工程と同様に反応させることにより一般式（Ie）を有する化合物を製造することができる。

【0205】第B5工程は、一般式（XVIII）を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物（XVI）を還元する（好適には、触媒下、常温にて接触還元）ことにより行なわれる。

【0206】接触還元による除去に使用される溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢

酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；酢酸、塩酸のような有機酸類；水；上記溶媒と水との混合溶媒；であり、好適には、アルコール類又はエーテル類（最も好適には、メタノール）である。

【0207】接触還元による除去に使用される使用される触媒としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、パラジウム-炭素、ランネ-ニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムが用いられる。

【0208】反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-20℃乃至200℃（好適には0℃乃至100℃）である。

【0209】反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分乃至96時間（好適には15分乃至72時間）である。

【0210】反応終了後、本反応の目的化合物（XVI I）は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0211】第B6工程は、一般式（I f）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（XVI I I）のWが（W-1）基である場合、前記A法第A7工程及び第A8工程、又は前記A法第A9工程若しくは前記A法第A10工程と同様に反応させることにより製造することができる。又、化合物（XVI I I）のWが（W-2）基である場合前記A法第A8工程と同様に反応させることにより一般式（I f）を有する化合物を製造することができる。

【0212】第B7工程は、一般式（XIX）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（XVI）のWが（W-1）基である場合、前記A法第A7工程及び第A8工程、又は前記A法第A9工程若しくは前記A法第A10工程と同様に反応させることにより製造することが

できる。又、化合物（XVI）のWが（W-2）基である場合前記A法第A8工程と同様に反応させることにより一般式（XIX）を有する化合物を製造することができる。

【0213】第B8工程は、一般式（I g）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（XIX）を、不活性溶媒中、酸触媒を用いた水の付加反応又は酸化水銀を用いたオキシマーキュレーション反応を経由した方法により行なわれ、所望によりR^{5a}、R^{6a}及びR^{7a}におけるアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行われる。

【0214】上記反応に使用される溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；水；上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、アルコール類（最も好適には、メタノール）である。

【0215】上記反応に使用される酸触媒としては、通常の反応において酸触媒として使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、磷酸のような無機酸又は酢酸、蟻酸、砒酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸等のプレンステッド酸或いは塩化亜鉛、四塩化スズ、ボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリプロミドのようなルイス酸又は、酸性イオン交換樹脂を挙げることができ、好適には無機酸（最も好適には、硫酸）である。

【0216】反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-20℃乃至200℃（好適には0℃乃至100℃）である。

【0217】反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分乃至96時間（好適には15分乃至72時間）である。

【0218】所望により行われるR^{5a}及びR^{6a}における

アミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシル基の保護基を除去する方法は、前記A法第A8工程のアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシル基の保護基を除去する方法と同様に行われる。

【0219】第B9工程は、一般式(Ig-1)を有する化合物を製造する工程であり、化合物(XV Ia)を、不活性溶媒中、酸触媒を用いた水の付加反応又は酸化水銀を用いたオキシマーキュレーション反応を経由した方法により行なわれ、所望によりR^{5a}及びR^{6a}におけるアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行われ、本工程は、前記B法第B8工程と同様に行なわれる。

【0220】第B10工程は、一般式(XX)を有する化合物を製造する工程であり、化合物(XIX)を、不活性溶媒中、酸触媒を用いた水の付加反応又は酸化水銀を用いたオキシマーキュレーション反応を経由した方法により行なわれ、本工程は、前記B法第B8工程と同様に行なわれる。

【0221】第B11工程は、一般式(Ih)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(XX)を還元することにより行なわれる。

【0222】上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-ブタノール、イソブタノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類或は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、エーテル類又はアルコール類（最も好適には、メタノール又はエタノール）である。

【0223】上記反応に使用される還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウムのような水素化ホウ素アルカリ金属類；水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリエトキシアルミニウムリチウムのような水素化アルミニウム化合物；であり、好適には水素化ホウ素アルカリ金属類（水素化シアノホウ素ナトリウム）である。

【0224】反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-10℃乃至100℃（好適には-20℃乃至20℃）である。

【0225】反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反

応温度等により異なるが、通常、10分間乃至48時間（好適には30分間乃至12時間）である。

【0226】所望により行われるR^{5a}及びR^{6a}におけるアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシル基の保護基を除去する方法は、前記A法第A8工程のアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシル基の保護基を除去する方法と同様に行われる。

【0227】反応終了後、本反応の目的化合物(Ih)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0228】第B12工程は、一般式(XXII)を有する化合物を製造する工程であり、化合物(XXI)をカテコールボランと反応させた後、化合物(XIV)とSuzuki coupling反応させることにより行なわれ、本工程は、前記B法第B3工程と同様に行なわれる。

【0229】第B13工程は、一般式(Ii)を有する化合物を製造する工程であり、化合物(XXII)のWが(W-1)基である場合、前記A法第A7工程及び第A8工程、又は前記A法第A9工程若しくは前記A法第A10工程と同様に反応させることにより製造することができる。又、化合物(XXII)のWが(W-2)基である場合前記A法第A8工程と同様に反応させることにより一般式(Ii)を有する化合物を製造することができる。

【0230】また、本方法とは別途に、化合物(XIV)のW基を加水分解した後に、化合物(XV)又は(XXI)と反応させることにより、化合物(Id)～(Ii)を製造することもできる。

【0231】原料化合物(I I)、(V)、(VII I)、(X I I)、(X I I I)、(X I V)、(X V)及び(XXI)は、公知か、公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

【0232】原料化合物(I I)及び(X I I)は、以下の方法でも製造することができる。

【0233】C法は、化合物(XIV)及び、化合物(XIV)においてチオフェン基の2位に臭素原子を置換基として有し、チオフェン基の5位に-(CH₂)_n-Wを有する基を有する化合物(XIV a)を製造する方法である。

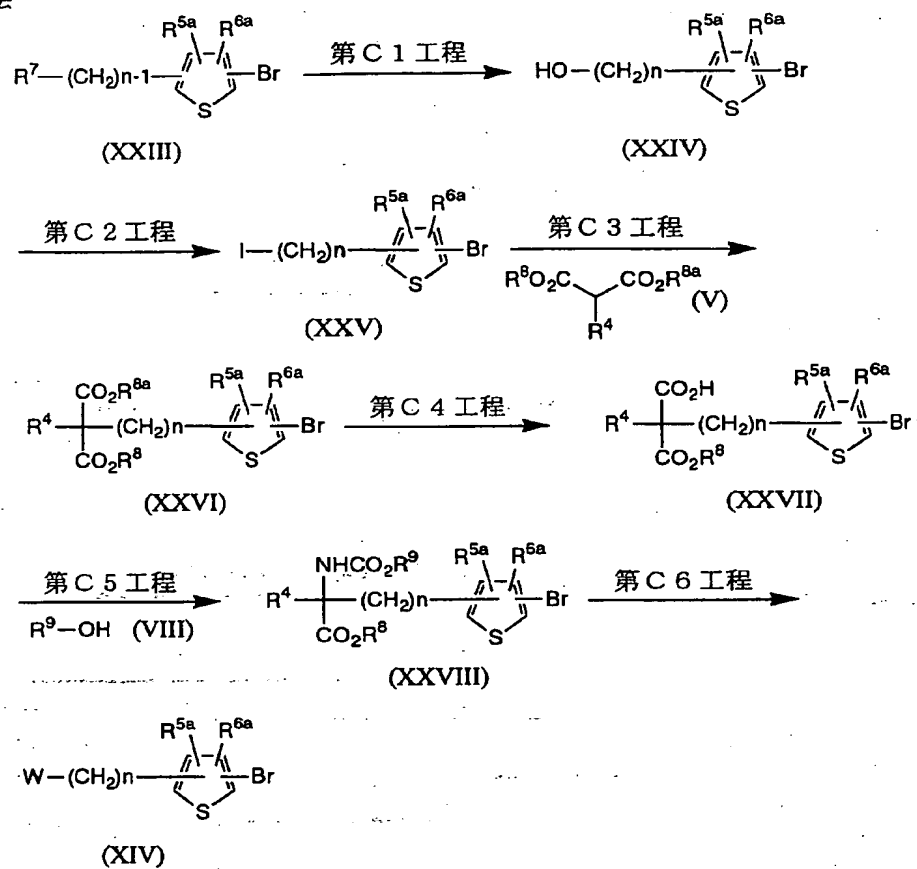
【0234】

【化19】

73

74

C法



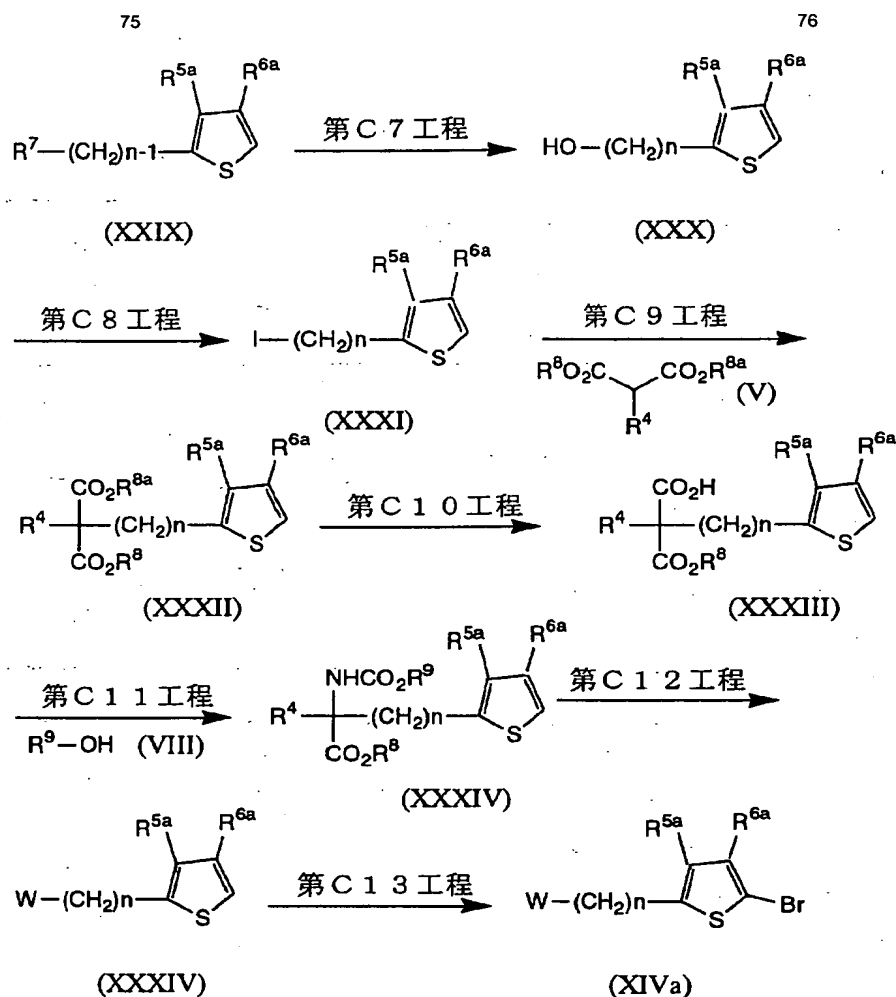
【0235】

【化20】

30

40

50



【0236】上記式中、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 n 及び W は、前述したものと同意義を示す。

【0237】第C1工程は、一般式(XXIV)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(XXII)を有する化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下(好適には存在下)、還元剤と反応させることにより行われ、本工程は、前記A法第A1工程と同様に行われる。

【0238】第C2工程は、一般式(XXV)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(XXIV)のヒドロキシ基を脱離基に変換した後、沃素化することにより行われ、本工程は、前記A法第A2工程と同様に行われる。

【0239】第C3工程は、一般式(XXVI)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(XXV)を、塩基の存在下、化合物(V)と反応させることにより行われ、本工程は、前記A法第A3工程と同様に行われる。

【0240】第C4工程は、一般式(XXVII)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(XXVI)を塩基と反応させ、加水分解することにより行われ、本工程は、前記A法第A4工程と同様に行

われる。

【0241】第C5工程は、一般式(XXVIII)を有する化合物を製造する工程であり、化合物(XXVII)のカルボキシル基をクルチウス転位反応に付し、カルバメートに変換する方法であり、化合物(XXVII)を、不活性溶媒中、塩基の存在下、ジフェニルリン酸アジドのようなジアリール磷酸アジド誘導体と反応させた後、化合物(VIII)と反応させることにより行われ、本工程は、前記A法第A5工程と同様に行われる。

【0242】第C6工程は、化合物(XIV)を製造する工程であり、化合物(XXVIII)のエステルを還元することにより行われ、本工程は、前記A法第A6工程と同様に行われる。

【0243】反応終了後、本反応の目的化合物(XIV)は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化

合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0244】第C7工程は、一般式(XXX)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(XXIX)を有する化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下(好適には存在下)、還元剤と反応させることにより行われ、本工程は、前記A法第A1工程と同様に行われる。

【0245】第C8工程は、一般式(XXXI)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(XXX)のヒドロキシ基を脱離基に変換した後、沃素化することにより行われ、本工程は、前記A法第A2工程と同様に行われる。

【0246】第C9工程は、一般式(XXXII)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(XXXI)を、塩基の存在下、化合物(V)と反応させることにより行われ、本工程は、前記A法第A3工程と同様に行われる。

【0247】第C10工程は、一般式(XXXIII)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(XXXII)を塩基と反応させ、加水分解することにより行われ、本工程は、前記A法第A4工程と同様に行われる。

【0248】第C11工程は、一般式(XXXIV)を有する化合物を製造する工程であり、化合物(XXXII)のカルボキシル基をクルチウス転位反応に付し、カルバメートに変換する方法であり、化合物(XXXIII)を、不活性溶媒中、塩基の存在下、ジフェニルリン酸アジドのようなジアリール磷酸アジド誘導体と反応させた後、化合物(VIII)と反応させることにより行われ、本工程は、前記A法第A5工程と同様に行われる。

【0249】第C12工程は、一般式(XXXV)を有する化合物を製造する工程であり、化合物(XXXIV)のエステルを還元することにより行なわれ、本工程は、前記A法第A6工程と同様に行われる。

【0250】第C13工程は、化合物(XIVa)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(XXXV)を臭素化剤と反応させることにより行なわれる。

【0251】上記反応に使用される溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、

メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；であり、好適にはアミド類(最も好適には、ジメチルホルムアミド)である。

10 【0252】上記反応に使用される臭素化剤としては、特に限定はないが、例えば、“Comprehensive Organic Transformations”(Larock, VCH, p316-317)に記載されているような臭素化剤を挙げることができ、好適には、N-ブロムスクイシンイミド又は臭素である。

【0253】反応温度は、原料化合物、臭素化剤、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-78℃乃至150℃(好適には-20℃乃至100℃)である。

20 【0254】反応時間は、原料化合物、臭素化剤、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至48時間(好適には30分間乃至24時間)である。

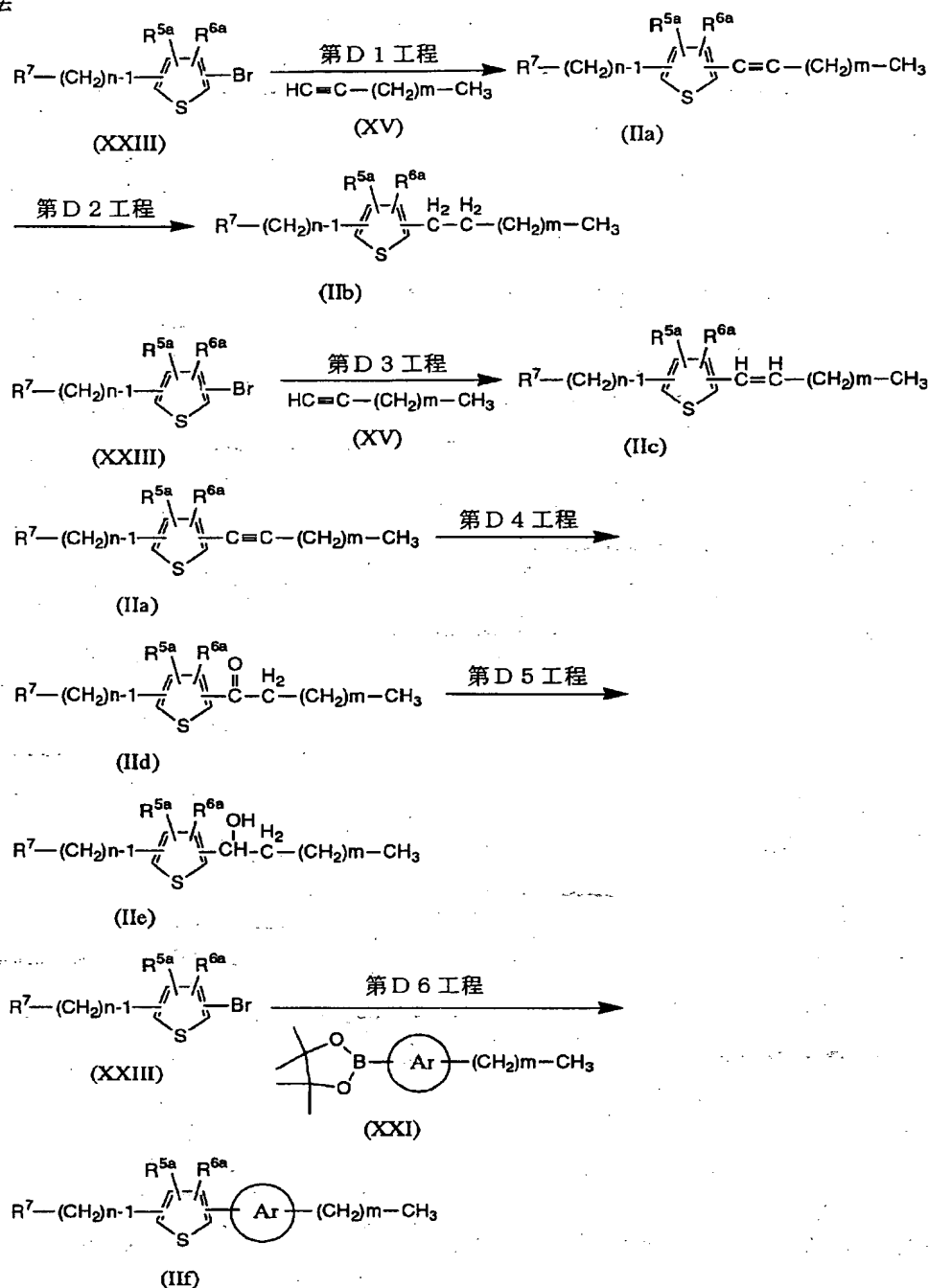
【0255】反応終了後、本反応の目的化合物(XIVa)は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

30 【0256】D法は、化合物(II)において、Xがエチニレン基である化合物(IIa)、Xがエチレン基である化合物(IIb)、Xがビニレン基である化合物(IIc)、Xが-CO-CH₂-を有する基である化合物(IId)、Xが-CH(OH)-CH₂-を有する基である化合物(IIe)及びXがアリール基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアリール基である化合物(IIf)を製造する方法である。

【0257】

【化21】

D法



【0258】上記式中、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^7 、 m 、 n 及び環Arは、前述したものと同意義を示す。

【0259】第D1工程は、化合物(IIa)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(XXIII)を、塩基及びパラジウム触媒の存在下、化合物(XV)を有する化合物とSonogashira coupling反応させることにより行なわれ、本工程は前記B法第B1工程と同様に行われる。

【0260】第D2工程は、化合物(IIb)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(IIa)を還元

する(好適には、触媒下、常温にて接触還元)ことにより行なわれ、本工程は前記B法第B5工程と同様に行われる。

【0261】第D3工程は、化合物(IIc)を製造する工程であり、化合物(XV)をカテコールボランと反応させた後、化合物(XXIII)とSuzuki coupling反応させることにより行なわれ、本工程は前記B法第B3工程と同様に行われる。

【0262】第D4工程は、化合物(II d)を製造する工程であり、化合物(IIa)を、不活性溶媒中、酸

触媒を用いた水の付加反応又は酸化水銀を用いたオキシマーケイレーション反応を経由した方法により行なわれ、本工程は前記B法第B8工程と同様に行われる。

【0263】第D5工程は、化合物(IIe)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(IId)を還元することにより行なわれ、本工程は前記B法第B11工程と同様に行われる。

【0264】第D6工程は、化合物(II f)を製造する工程であり、化合物(XXI)をカテコールボランと反応させた後、化合物(XXII)とSuzuki coupling反応させることにより行なわれ、本工程は、前記B法第B3工程と同様に行なわれる。

【0265】原料化合物(XXIII)及び(XXIX)は、公知か、公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

【0266】本発明の前記一般式(I)を有する化合物、その薬理上許容される塩又はそのエステルは、優れた免疫抑制作用を有する。

【0267】本発明の前記一般式(I)を有する化合物、その薬理上許容される塩又はそのエステルを、上記治療剤又は予防剤として使用する場合には、それ自体或は適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

【0268】これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；磷酸水素カルシウムのような磷酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。)、崩壊剤(例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキ

シルメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。)、安定剤(メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることができる。)、矯味矯臭剤(例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。)、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

【0269】その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当たり1日下限0.05mg(好適には、5mg)、上限200mg(好適には、40mg)を、静脈内投与の場合には、1回当たり1日下限0.01mg(好適には、1mg)、上限100mg(好適には、10mg)を成人に対して、1日当たり1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

【0270】

【実施例】以下に、実施例及び試験例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定するものではない。

【0271】実施例1

2-アミノ-2-メチル-4-[5-(オクト-1-イニル)チオフェン-2-イル]ブタン-1-オール (例示化合物番号1-66)

実施例1(a)

2-メチル-2-(2-チエニル)エチルマロン酸 ジエチルエステル

水素化ナトリウム(55%) 18.8 g (0.43モル)をジメチルホルムアミド(200ml)中に懸濁させ、氷冷下、メチルマロン酸 ジエチルエステル50.0 g (0.29モル)を30分間かけてゆっくりと加え、さらに30分攪拌した。次いで、2-(2-ヨードエチル)チオフェン75.2 g (0.32モル)をジメチルホルムアミド(200 ml)に溶かした溶液を窒素雰囲気下、15分かけて加え、さらに室温にて4時間攪拌した。反応混合物を氷冷した10%塩酸(500 ml)中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=10：1～5：1)にて精製を行い、標記化合物を無色油状物として、53.1 g (65%)得た。

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm^{-1} (CHCl₃)：2986, 1726, 1271, 1252

マススペクトル (FAB) m/z ：285 ((M+H)⁺)。

【0272】実施例1(b)

2-メチル-2-(2-チエニル)エチルマロン酸 モノエチル

エステル

実施例1(a)で得られた2-メチル-2-(2-チエニル)エチルマロン酸 ジエチルエステル52.7 g(0.19モル)をエタノール(240 ml)及び水(80 ml)中に溶解し、氷冷下、水酸化カリウム11.4 g(0.20モル)を加え、2時間攪拌した。さらに1時間ごとに水酸化カリウム5.7 g(0.1モル)を3回加え、計6時間攪拌した。水(300 ml)及び氷冷した10%塩酸(500 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=2:1~0:1)にて精製を行い、標記化合物を淡黄色油状物として、28.6 g(60%)得た。

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm^{-1} (CHCl₃): 2987, 1732, 1712, 1251, 1109

マスペクトル (FAB) m/z : 257 ((M+H)⁺)。

【0273】実施例1(c)2-メトキシカルボニルアミノ-2-メチル-4-(2-チエニル)ブタン酸 エチルエステル

実施例1(b)で得られた2-メチル-2-(2-チエニル)エチルマロン酸 モノエチルエステル19.0 g (74.3ミリモル)をベンゼン(450 ml)中に溶解し、トリエチルアミン11.4 ml (81.7ミリモル)及びジフェニルリン酸アジド17.6 ml (81.7ミリモル)を加え、室温にて10分間攪拌後、さらに80℃にて1時間半攪拌した。次いでメタノール60.3 ml (1.49モル)を同温にて30分かけてゆっくりと滴下し、さらに8時間攪拌した。反応混合物を水(500 ml)中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=8:1~4:1)にて精製を行い、標記化合物を無色油状物として、14.7 g (69%)得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.11 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 5.1, 3.5 Hz), 6.77 (1H, d, J = 3.5 Hz), 5.69 (1H, brs), 4.19 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.66 (3H, s), 2.84 (2H, dd, J = 10.5, 10.5 Hz), 2.64 (2H, m), 2.20 (2H, dd, J = 10.5, 8.4 Hz), 1.61 (3H, s), 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz)

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm^{-1} (CHCl₃): 3417, 2987, 1719, 1503, 1453, 1081

マスペクトル (FAB) m/z : 286 ((M+H)⁺)。

【0274】実施例1(d)2-メトキシカルボニルアミノ-2-メチル-4-(2-チエニル)ブタン-1-オール

実施例1(c)で得られた2-メトキシカルボニルアミノ-2-メチル-4-(2-チエニル)ブタン酸 エチルエステル14.7 g (51.6ミリモル)をエタノール(150 ml)及びテトラヒドロフラン(100 ml)中に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム

5.07 g (0.13モル)及び塩化リチウム5.68 g (0.13モル)を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。翌朝、同様に、水素化ホウ素ナトリウム5.07 g (0.13モル)及び塩化リチウム5.68 g (0.13モル)を加え、窒素雰囲気下、室温でさらに一晩攪拌した。これと同様の操作をさらに2日間行った。反応混合物を氷冷した10%塩酸(500 ml)中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=2:1~1:5)にて精製を行い、標記化合物を白色結晶として、11.7 g (93%)得た。

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm^{-1} (KBr): 3406, 3244, 1687, 1562, 1264, 1089

マスペクトル (FAB) m/z : 244 ((M+H)⁺)

元素分析値; (C₁₁H₁₇NO₃Sとして%)

計算値: C: 54.30, H: 7.04, N: 5.76, S: 13.18

実測値: C: 54.18, H: 6.98, N: 5.78, S: 13.34。

【0275】実施例1(e)2-メトキシカルボニルアミノ-2-メチル-4-(5-プロモチオフェン-2-イル)ブタン-1-オール

実施例1(d)で得られた2-メトキシカルボニルアミノ-2-メチル-4-(2-チエニル)ブタン-1-オール11.7 g(48.0ミリモル)をジメチルホルムアミド(120 ml)中に溶解し、氷冷下、N-プロモスクシンイミド10.8 g(60.8ミリモル)を加え、窒素雰囲気下、室温にて4時間攪拌した。反応混合物を氷冷した10%塩酸(300 ml)中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=4:1~1:3)にて精製を行い、標記化合物を淡黄色油状物として、12.4 g (80%)得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 6.84 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.57 (1H, d, J = 3.7 Hz), 4.80 (1H, brs), 3.68 (2H, m), 3.64 (3H, s), 2.80 (2H, m), 1.9-2.2 (2H, m), 1.24 (3H, s)

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm^{-1} (CHCl₃): 3627, 3436, 2956, 1722, 1711, 1513, 1259, 1087, 1048

マスペクトル (FAB) m/z : 322 ((M+H)⁺)。

【0276】実施例1(f)4-[2-(5-プロモチオフェン-2-イル)]エチル-4-メチルオキサゾリジン-2-オン

実施例1(e)で得られた2-メトキシカルボニルアミノ-2-メチル-4-(5-プロモチオフェン-2-イル)ブタン-1-オール12.4 g (38.6ミリモル)をジメチルホルムアミド(125 ml)中に溶解し、氷冷下、窒素雰囲気下にカリウムt-ブトキシド6.50 g (57.9ミリモル)を加え、さらに同温にて3時間攪拌した。反応混合物を氷冷した10%塩酸(300 ml)中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩

水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝4：1～1：2）にて精製を行い、標記化合物を白色結晶として、10.7 g (95%)得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.86 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 6.58 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 5.73 (1H, brs), 4.18 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.08 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 2.84 (2H, m), 1.94 (2H, m), 1.41 (3H, s)

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm^{-1} (KBr): 3211, 1749, 1399, 1037, 798

マススペクトル (FAB) m/z : 290 ($(M+H)^+$)

元素分析値; ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{SBr}$ として%)

計算値: C: 41.39, H: 4.17, N: 4.83, S: 11.05, Br: 27.54

実測値: C: 41.36, H: 4.04, N: 4.82, S: 11.08, Br: 27.29。

【0277】実施例1(g)

2-[5-(オクト-1-イニル)チオフエン-2-イル]エチル-4-メチルオキサゾリジン-2-オン

実施例1(f)で得られた2-(5-プロモチオフエン-2-イル)エチル-4-メチルオキサゾリジン-2-オン450 mg (1.55ミリモル)をジメチルホルムアミド4.5 mlに溶解させ、オクチン (50%キシレン溶液) 1.40 g (4.65ミリモル)、トリエチルアミン2.16 ml (15.5ミリモル)、よう化銅(1)30 mg (0.16ミリモル)及びジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム109 mg (0.16ミリモル)を加え、窒素雰囲気下80℃で2時間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝4：1～3：2）により精製して、標記化合物456 mg (82%)を得た。

【0278】実施例1(h)

2-アミノ-2-メチル-4-[5-(オクト-1-イニル)チオフエン-2-イル]ブタン-1-オール

実施例1(g)で得られた2-[5-(オクト-1-イニル)チオフエン-2-イル]エチル-4-メチルオキサゾリジン-2-オン456 mg (1.27ミリモル)をテトラヒドロフラン1 ml、メタノール2 mlに溶解させ、氷冷下、5規定水酸化カリウム水溶液2 mlを加え、18時間加熱還流した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール＝20：1～塩化メチレン：メタノール：アンモニア水＝10：1：0.1）により精製して、標記化合物353 mg (83%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.12-

7.83 (2H, m), 6.87 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 3.63 (2H, brs), 3.03-2.44 (4H, m), 2.36 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.17-1.99 (2H, m), 1.59-1.20 (11H, m), 0.89 (3H, t, $J = 6.6$ Hz)

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm^{-1} (KBr): 3374, 3007, 2931, 1591, 1507, 1467, 1390, 1063, 811。

【0279】実施例2

2-アミノ-2-メチル-4-(5-オクチルチオフエン-2-イル)ブタン-1-オール (例示化合物番号1-33)

10 実施例1で得られた2-アミノ-2-メチル-4-[5-(オクト-1-イニル)チオフエン-2-イル]ブタン-1-オール (0.53ミリモル)をエタノール9 mlに溶解させ、10%パラジウム-炭素90 mgを加え、水素雰囲気下、2日間攪拌した。セライトでパラジウム-炭素をろ過後、ろ液を減圧下留去し、標記化合物150 mg (85%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.17-7.91 (2H, m), 6.61 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.50 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 3.67 (2H, brs), 2.94-2.62 (4H, m), 2.18-1.55 (6H, m), 1.39 (3H, s), 1.38-1.18 (10H, m), 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz)

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm^{-1} (KBr): 3371, 3017, 2927, 1589, 1566, 1509, 1466, 1393, 1070, 1059, 803。

【0280】実施例3

2-アミノ-2-メチル-4-[5-(オクト-1-エニル)チオフエン-2-イル]ブタン-1-オール マレイン酸塩 (例示化合物番号1-49)

実施例3(a)

4-メチル-4-[2-[5-(オクト-1-エニル)チオフエン-2-イル]エチルオキサゾリジン-2-オン

30 1-オクチン0.38 ml (2.58ミリモル)に、室温でカテコールボラン500 mg (1.72ミリモル)を加えた後、60℃で3時間攪拌した。反応液を、室温まで冷却した後、この反応液にトルエン5.0 ml、実施例1(f)で合成した4-[2-(5-プロモチオフエン-2-イル)]エチル-4-メチルオキサゾリジン-2-オン500 mg (1.72ミリモル)、ビス(トリフェニルホスフィン)塩化パラジウム119 mg (0.17ミリモル)、ナトリウムエトキシド0.83 ml (20%エタノール溶液)を室温で加えた。これを60℃で2時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、1規定水酸化ナトリウムを加えた。これを、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）により精製して、標記化合物378 mg (68%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.65 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 6.41 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 5.99-5.92 (1H, m), 5.29 (1H, brs), 4.18 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 4.07 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 2.89-2.78 (2H, m), 2.18-1.91 (4H, m),

1.49-1.22 (8H, m), 1.41 (3H, s), 0.88 (3H, t, J = 6.6Hz)

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm^{-1} (KBr): 3268, 2926, 2855, 1752, 1479, 1398, 1379, 1274, 1232, 1043, 952, 798, 772.

【0281】実施例3(b)

2-アミノ-2-メチル-4-[5-(オクト-1-エニル)チオフェン-2-イル]ブタン-1-オール マレイン酸塩

実施例3(a)で得られた4-メチル-4-[2-[5-(オクト-1-エニル)チオフェン-2-イル]]エチルオキサゾリジン-2-オン370 mg (1.15ミリモル)を実施例1(h)と同様に加水分解することにより、2-アミノ-2-メチル-4-[5-(オクト-1-エニル)チオフェン-2-イル]ブタン-1-オール205 mg (0.69ミリモル)を得た。これを一般的マレイン酸塩の作り方に従い、マレイン酸塩として標記化合物160 mg (34%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.87-7.69 (2H, m), 6.77 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.70 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.48 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.02 (2H, s), 5.89 (1H, dt, J = 15.8, 9.3 Hz), 5.56 (2H, brs), 5.17 (1H, brs), 3.50-3.33 (2H, m), 2.83-2.72 (2H, m), 2.21-2.07 (2H, m), 1.92-1.78 (2H, m), 1.42-1.23 (8H, m), 1.18 (3H, s), 0.86 (3H, t, J = 6.8 Hz)

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm^{-1} (KBr): 2957, 2926, 1576, 1499, 1479, 1386, 1363, 1298, 1194, 1074, 955, 866, 721, 579.

【0282】試験例1

ラットHvGR (Host versus Graft Reaction) に対する抑制活性の測定

(1) 2系統のラット [Lewis (雄、6週齢、日本チャ

フロントページの続き

(72)発明者 奈良 太

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

ールス・リバー株式会社)とWKAH/Hkm (雄、7週齢)日本エスエルシー株式会社]を使用した。1群5匹のラット(宿主)を用いた。

(2) HvGRの誘導

WKAH/HkmラットまたはLewisラットの脾臓から脾臓細胞を単離し、RPMI1640培地 (LIFE TECHNOLOGIES, Rockville MD U.S.A.) で 1×10^8 個/ml濃度に浮遊した。Lewisラットの両後肢foot padの皮下に、WKAH/HkmラットまたはLewisラットの脾臓細胞浮遊液 $100 \mu\text{l}$ (脾臓細胞数として 1×10^7)を注射した。

(3) 化合物の投与

化合物は0.5%トラガント液に懸濁した。懸濁した化合物は、化合物投与群 (WKAH/Hkmラット脾臓細胞を注射され、検体を投与されるLewisラット) に5ml/kgの割合で、1日1回、脾臓細胞注射日から4日間連日でラットに経口投与した。なお、同系群 (Lewisラット脾臓細胞を注射されたLewisラット群) と対照群 (WKAH/Hkmラット脾臓細胞を注射され、検体を投与されないLewisラット) には、検体の代わりに0.5%トラガント液を経口投与した。

(4) HvGRに対する抑制活性の測定方法

各固体のpoplitealリンパ節重量から同系群の平均poplitealリンパ節重量を引き (「HvGRによるpoplitealリンパ節重量」)、対照群の平均「HvGRによるpoplitealリンパ節重量」に対する化合物投与群の各固体の「HvGRによるpoplitealリンパ節重量」から抑制率を算出した。

【0283】本試験の結果、本発明の化合物は優れた抑制活性を示した。

【0284】

【発明の効果】本発明の一般式(I)を有する化合物は、免疫抑制剤として有用である。

(72)発明者 下里 隆一

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

Fターム(参考) 4C023 CA01 CA04 DA02

4C086 AA01 AA02 AA03 BB02 MA01

NA14 ZB08